

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xofigo 1100 kBq/mL solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

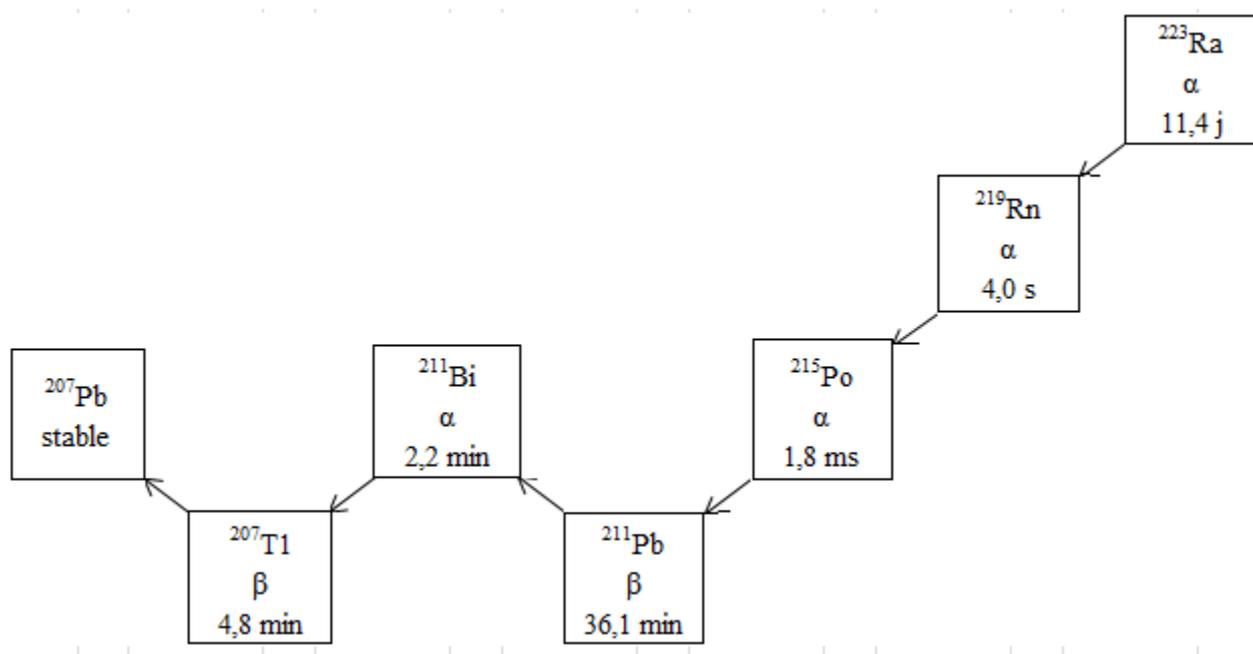
Chaque mL de la solution contient 1100 kBq de dichlorure de radium (Ra-223) (dichlorure de radium 223), correspondant à 0,58 ng de radium-223 à la date de référence. Le radium est présent dans la solution sous forme d'ions libres.

Chaque flacon contient 6 mL de solution (6,6 MBq de dichlorure de radium 223 à la date de référence).

Le radium-223 est un émetteur alpha d'une période de 11,4 jours. L'activité spécifique du radium-223 est de 1,9 MBq/ng.

La désintégration en six étapes du radium-223 en plomb-207 fait intervenir des produits de filiation de courte durée de vie et s'accompagne d'un certain nombre d'émissions alpha, bêta et gamma avec différents niveaux d'énergie et différentes probabilités d'émission. La proportion d'énergie émise par le radium-223 et ses descendants sous forme de particules alpha est de 95,3 % (gamme d'énergie de 5,0 - 7,5 MeV). La fraction émise sous forme de particules bêta est de 3,6 % (énergie moyenne de 0,445 MeV et 0,492 MeV), et la fraction émise sous forme de rayonnement gamma est de 1,1 % (gamme d'énergie de 0,01 - 1,27 MeV).

Figure 1 : Chaîne de désintégration du radium-223 avec périodes physiques et mode de désintégration :



Excipient à effet notoire

Chaque mL de solution contient 0,194 mmol (soit 4,5 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution isotonique limpide et incolore dont le pH est compris entre 6,0 et 8,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xofigo, en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour *Luteinising Hormone-Releasing Hormone*), est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Xofigo doit être administré uniquement par du personnel habilité à manipuler des radiopharmaceutiques dans des services cliniques agréés (voir rubrique 6.6), et après une évaluation du patient par un médecin expérimenté.

Posologie

La posologie de Xofigo correspond à une activité de 55 kBq par kg de masse corporelle. Les injections sont répétées à intervalle de 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du Xofigo n'ont pas été étudiées au-delà de 6 injections.

Pour plus de précisions sur le calcul du volume à administrer, voir rubrique 12.

Populations particulières

Sujets âgés

L'étude de phase III n'a révélé aucune différence globale sur la sécurité ou l'efficacité entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans).

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Dans la mesure où le radium-223 n'est ni métabolisé par le foie ni éliminé par voie biliaire, l'insuffisance hépatique ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium 223.

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Au cours de l'étude clinique de phase III, aucune différence pertinente n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 50 à 80 mL/min) et ceux présentant une fonction rénale normale. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50 mL/min) sont limitées. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale.

Cependant, dans la mesure où l'excrétion urinaire est minimale et où l'élimination se fait principalement par voie fécale, l'insuffisance rénale ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium 223.

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Xofigo dans la population pédiatrique dans l'indication du cancer de la prostate.

Mode d'administration

Xofigo doit être administré par injection intraveineuse lente (sur une durée allant généralement jusqu'à 1 minute).

La voie d'accès intraveineuse ou le cathéter doit être purgé et rincé à l'aide d'une solution isotonique injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'injection de Xofigo.

Pour plus d'instructions concernant l'utilisation du médicament, voir rubriques 6.6 et 12.

4.3 Contre-indications

Xofigo est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Association avec l'abiratérone et la prednison/prednisolone ou avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH

L'analyse intermédiaire d'une étude clinique réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et en progression avec métastases osseuses, a montré une augmentation du risque de fractures et une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les patients recevant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone (voir rubrique 5.1).

Par conséquent, l'association de Xofigo avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La sécurité et l'efficacité de Xofigo en association avec les traitements anticancéreux autres que les analogues de la LH-RH n'ont pas été établies. Un risque accru de mortalité et de fractures est possible. L'association du radium-223 avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH n'est donc pas recommandée.

Les informations concernant les délais de sécurité à respecter entre les administrations de Xofigo et d'acétate d'abiratérone en association avec prednison/prednisolone sont limitées. Compte tenu des demi-vies d'élimination de Xofigo et d'abiratérone, il est recommandé de ne pas initier de traitement par Xofigo moins de 5 jours après la dernière administration d'acétate d'abiratérone en association avec prednison/prednisolone. Inversement, un délai d'au moins 30 jours doit être respecté entre la dernière administration de Xofigo et un traitement par acétate d'abiratérone associé à prednison/prednisolone ou tout autre traitement anticancéreux systémique.

Traitement des patients présentant des métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques

Un risque accru de décès et de fractures a été observé lors d'une étude clinique dans laquelle Xofigo a été ajouté à l'acétate d'abiratérone et à la prednison/prednisolone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique.

Le bénéfice thérapeutique de Xofigo chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec seulement des métastases osseuses asymptomatiques, n'a pas été établi. L'utilisation de Xofigo n'est donc pas recommandée dans le traitement de ces patients. Chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses peu symptomatiques, le bénéfice

thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques, en considérant qu'une forte activité ostéoblastique est probablement nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique (voir rubrique 5.1).

Patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques

Lors des études cliniques, les patients ayant moins de 6 métastases osseuses ont présenté un risque accru de fractures et n'ont pas montré de bénéfice statistiquement significatif en termes de survie. Une analyse en sous-groupe prédéfinie a également montré que la survie globale n'était pas significativement améliorée chez les patients ayant une concentration sérique de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L. Par conséquent, chez les patients présentant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques, le traitement par radium-223 n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).

Myélosuppression

Des cas de myélosuppression, en particulier des cas de thrombopénie, neutropénie, leucopénie et pancytopénie, ont été rapportés chez des patients traités par Xofigo (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, un bilan hématologique des patients doit être réalisé initialement et avant chaque dose de Xofigo. Avant la première administration, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ et le taux d'hémoglobine $\geq 10,0 \text{ g/dL}$. Avant les administrations suivantes, la numération absolue des polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et la numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$. Si ces valeurs ne reviennent pas à un niveau acceptable dans les 6 semaines suivant la dernière administration de Xofigo en dépit de soins standards, le traitement par Xofigo ne devra être poursuivi qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Les patients présentant une déplétion de leur réserve médullaire, par exemple consécutive à une chimiothérapie cytotoxique et/ou une radiothérapie externe (RTE) ou les patients présentant un cancer de la prostate avec infiltration osseuse diffuse (extension de la maladie de grade 4 ; diffusion massive avec aspect de « superscan »), devront être traités avec précautions. Une augmentation de l'incidence des effets indésirables hématologiques tels que des neutropénies et des thrombopénies a été observée chez ces patients lors de l'étude de phase III (voir rubrique 4.8).

L'efficacité et la sécurité d'une chimiothérapie cytotoxique administrée après un traitement par Xofigo n'ont pas été établies. Les données disponibles sont limitées et indiquent que les patients recevant une chimiothérapie après Xofigo avaient un profil hématologique similaire à celui des patients recevant une chimiothérapie après le placebo (voir aussi rubrique 5.1).

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo chez les patients atteints d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique n'ont pas été étudiées. En raison de l'élimination de Xofigo par voie fécale, les rayonnements pourraient aggraver une maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë. Xofigo doit être administré uniquement après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin en phase aiguë.

Compression médullaire

Chez les patients présentant un risque immédiat de compression médullaire ou une compression confirmée non traitée, un traitement adapté, conformément aux recommandations cliniques, doit être mené à terme avant de débiter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

Fractures osseuses

Xofigo augmente le risque de fractures osseuses. Lors d'une étude clinique, l'ajout de Xofigo à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone/prednisolone a approximativement triplé l'incidence des fractures dans le groupe Xofigo (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un risque accru de fractures a été observé tout particulièrement

chez les patients ayant des antécédents d'ostéoporose et chez ceux ayant moins de 6 métastases osseuses. Xofigo s'accumule probablement dans les foyers à fort remodelage osseux tels que les foyers de maladie osseuse dégénérative (ostéoporose) ou de (micro-)fractures récentes, augmentant ainsi le risque de fractures. D'autres facteurs, notamment l'utilisation concomitante de stéroïdes, pourraient augmenter davantage le risque de fractures.

Avant d'initier le traitement par le radium-223, l'état osseux des patients doit être soigneusement évalué (par ex., par scintigraphie, mesure de la densité minérale osseuse), de même que leur risque initial de fractures (par ex., ostéoporose, moins de 6 métastases osseuses, traitements augmentant le risque de fractures, faible indice de masse corporelle), puis ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 mois. Des mesures préventives telles que l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par Xofigo (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant un risque initial de fractures élevé, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques. Chez les patients présentant des fractures osseuses, les fractures doivent faire l'objet d'une stabilisation orthopédique avant de débiter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une augmentation du risque de développement d'une ostéonécrose de la mâchoire (ONM) ne peut pas être exclue chez les patients traités par des bisphosphonates et Xofigo. Lors de l'étude de phase III, des cas d'ONM ont été rapportés chez 0,67 % des patients (4/600) du groupe Xofigo et chez 0,33 % des patients (1/301) du groupe placebo. Cependant, tous les patients ayant une ONM avaient également été exposés préalablement ou de façon concomitante à un traitement par bisphosphonates (par exemple, acide zolédronique) et à une chimiothérapie préalable (par exemple, docétaxel).

Tumeurs malignes secondaires

L'administration de Xofigo contribue à l'exposition globale cumulée du patient aux radiations ionisantes sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. En particulier, le risque d'ostéosarcome, de syndrome myélodysplasique et de leucémies pourrait être accru. Aucun cas de cancer induit par Xofigo n'a été rapporté dans les études cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Toxicité gastro-intestinale

Xofigo augmente l'incidence des diarrhées, nausées et vomissements (voir rubrique 4.8) pouvant entraîner une déshydratation. L'apport hydrique par voie orale et l'état d'hydratation des patients doivent être surveillés attentivement. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas de diarrhées, nausées, vomissements sévères ou persistants.

Les patients présentant des signes ou symptômes de déshydratation ou d'hypovolémie doivent être traités rapidement.

Contraception chez l'homme

En raison des effets potentiels sur la spermatogenèse associés aux rayonnements, il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement par Xofigo (voir rubrique 4.6).

Excipients

En fonction du volume administré, ce médicament contient jusqu'à 54 mg (2,35 mmol) de sodium par dose, ce qui équivaut à 2,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interaction n'a été réalisée.

Des interactions avec le calcium et le phosphate ne pouvant être exclues, il doit être envisagé de suspendre une supplémentation à base de ces traitements et/ou la prise de Vitamine D quelques jours avant le début du traitement par Xofigo.

L'administration concomitante d'une chimiothérapie et de Xofigo peut produire des effets additifs en ce qui concerne la myélosuppression (voir rubrique 4.4). La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'administration concomitante d'une chimiothérapie et de Xofigo n'ont pas été établies.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme

Aucune étude chez l'animal des effets de Xofigo sur la reproduction n'a été réalisée.

En raison des effets potentiels sur la spermatogenèse associés aux rayonnements, il doit être conseillé aux hommes d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant et jusqu'à 6 mois après le traitement par Xofigo.

Grossesse et allaitement

Xofigo n'est pas indiqué chez la femme. Xofigo ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont ou pourraient être enceintes ou en cours d'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de Xofigo sur la fertilité chez l'être humain. D'après les études menées chez l'animal, il existe un risque potentiel d'effets toxiques sur les gonades masculines et la spermatogenèse dus aux rayonnements de Xofigo (voir rubrique 5.3). Les patients doivent se faire conseiller sur les possibilités de conservation du sperme avant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xofigo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité global de Xofigo s'appuie sur les données collectées chez les 600 patients traités par Xofigo dans l'étude de phase III.

La diarrhée, les nausées, les vomissements, la thrombopénie et les fractures osseuses ont été les effets indésirables observés le **plus fréquemment** ($\geq 10\%$) chez les patients traités par Xofigo.

Les effets indésirables les **plus graves** ont été la thrombopénie et la neutropénie (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés avec Xofigo sont présentés dans le tableau ci-dessous (voir le tableau 1). Ils sont regroupés par classe de systèmes d'organes. La terminologie MedDRA la plus appropriée est utilisée pour décrire chaque effet et ses synonymes, ainsi que les affections liées.

Les effets indésirables issus des études cliniques sont classés par ordre de fréquence. Les fréquences de survenue sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques chez les patients traités par Xofigo

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie Pancytopénie Leucopénie	Lymphopénie
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fractures osseuses		Ostéoporose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	

Description de certains effets indésirables

Fractures osseuses

Xofigo augmente le risque de fractures osseuses (voir rubrique 5.1). Lors des études cliniques, l'utilisation concomitante de bisphosphonates ou de dénosumab a diminué l'incidence des fractures chez les patients traités par le radium-223 en monothérapie. Des fractures sont survenues jusqu'à 24 mois après la première dose de radium-223.

Thrombopénie et neutropénie

Une thrombopénie (tous grades confondus) est survenue chez 11,5 % des patients traités par Xofigo et 5,6 % des patients ayant reçu le placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,3 % des patients traités par Xofigo et 2 % des patients ayant reçu le placebo (voir rubrique 4.4). Globalement, la fréquence des thrombopénies de grade 3 et 4 a été plus faible chez les patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par docétaxel (2,8 % chez les patients traités par Xofigo contre 0,8 % chez les patients sous placebo) par rapport aux patients ayant reçu un traitement antérieur par docétaxel (8,9 % chez les patients traités par Xofigo contre 2,9 % chez les patients sous placebo). Chez les patients au stade d'extension de la maladie de grade 4 (diffusion massive avec aspect de « superscan »), une thrombopénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 19,6 % des patients traités par Xofigo et chez 6,7 % des patients recevant le placebo. Une thrombopénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 5,9 % des patients traités avec Xofigo et chez 6,7 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

Une neutropénie (tous grades confondus) a été rapportée chez 5 % des patients traités par Xofigo et 1 % des patients ayant reçu le placebo. Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 2,2 % des patients traités par Xofigo et 0,7 % des patients ayant reçu le placebo. Globalement, la fréquence des neutropénies de grades 3 et 4 a été plus faible chez les patients n'ayant pas reçu un traitement antérieur par docétaxel (0,8 % chez les patients traités par Xofigo versus 0,8 % chez les patients sous placebo) par rapport aux patients ayant reçu un traitement antérieur par docétaxel (3,2 % chez les patients traités par Xofigo versus 0,6 % chez les patients sous placebo).

Au cours d'un essai de phase I, les nadirs de la numération des polynucléaires neutrophiles et de la numération plaquettaire ont été atteints 2 à 3 semaines après l'administration intraveineuse d'une activité unique de Xofigo.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection de grade 1 et 2, telles qu'un érythème, des douleurs et un gonflement, ont été rapportées chez 1,2 % des patients traités par Xofigo et 0 % des patients ayant reçu le placebo.

Tumeurs malignes secondaires

Xofigo contribue à l'exposition globale cumulée du patient aux radiations ionisantes sur le long terme. L'exposition cumulée aux rayonnements sur le long terme peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. En particulier, le risque d'ostéosarcome, de syndrome myélodysplasique et de leucémies pourrait être accru. Aucun cas de cancer induit par Xofigo n'a été rapporté dans les études cliniques sur une durée de suivi allant jusqu'à trois ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage accidentel de Xofigo n'a été rapporté au cours des études cliniques.

Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage accidentel, des mesures générales de prise en charge seront mises en place, incluant la surveillance de la toxicité potentielle hématologique et gastro-intestinale.

Des doses uniques de Xofigo correspondant à une activité allant jusqu'à 276 kBq par kg de masse corporelle ont été administrées et évaluées dans une étude clinique de phase I et aucune toxicité dose-limitante n'a été observée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique, produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique, Code ATC : V10XX03

Mécanisme d'action

Xofigo est un produit radiopharmaceutique à visée thérapeutique émetteur de particules alpha.

Sa fraction active, le radium-223 (sous forme de dichlorure de radium 223), se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os, et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses, en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse. Le transfert d'énergie linéaire des émetteurs alpha (80 keV/μm) étant élevé, il engendre une fréquence élevée de cassures double-brin de l'ADN dans les cellules tumorales adjacentes, entraînant un effet cytotoxique puissant. Des effets additionnels sur le microenvironnement tumoral, y compris sur les ostéoblastes et les ostéoclastes, contribuent également à l'efficacité *in vivo*. La portée des particules alpha issues du radium-223 est inférieure à 100 μm (inférieure au diamètre de 10 cellules), ce qui minimise les dommages des tissus sains environnants.

Effets pharmacodynamiques

Par comparaison avec le placebo, une différence significative en faveur de Xofigo a été observée pour l'ensemble des cinq marqueurs biologiques sériques du remodelage osseux évalués dans une étude randomisée de phase II (marqueurs de la formation osseuse : phosphatases alcalines osseuses, phosphatases alcalines totales et propeptide N-terminal du collagène de type I [PINP] ; marqueurs de la résorption osseuse : télépeptide C-terminal réticulant du collagène de type I / télépeptide sérique C-terminal réticulé du collagène de type I [S-CTX-I] et télépeptide C-terminal réticulé du collagène de type I [ICTP]).

Electrophysiologie cardiaque / allongement du QT

Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé après l'administration intra-veineuse de Xofigo, par rapport au placebo dans un sous-groupe de 29 patients inclus dans l'étude clinique de phase III (ALSYMPCA).

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité cliniques de Xofigo administré de façon répétée ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double insu, randomisée (ALSYMPCA ; EudraCT 2007-006195-1), menée chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques. Les patients présentant des métastases viscérales et une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm ont été exclus.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les principaux critères secondaires comprenaient le délai de survenue d'événements symptomatiques osseux (ESO), le temps jusqu'à la progression des phosphatases alcalines (PAL) totales, le temps jusqu'à la progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA), la réponse par rapport aux PAL totales et la normalisation des PAL totales.

À la date de clôture de l'analyse intermédiaire prévue (analyse confirmatoire), 809 patients au total avaient été randomisés (selon le ratio 2:1) en vue de recevoir soit Xofigo à 55 kBq/kg par voie intraveineuse toutes les 4 semaines sur 6 cycles (n = 541) associé au traitement standard optimal, soit le placebo correspondant associé au traitement standard optimal (n = 268). Le traitement standard optimal comprenait par exemple de la radiothérapie externe localisée, des bisphosphonates, des corticoïdes, des anti-androgènes, des œstrogènes, de l'estramustine ou du kétoconazole.

Une analyse descriptive actualisée de la sécurité et de la survie globale a été réalisée chez les 921 patients randomisés avant la phase de cross-over (c-à-d, proposant aux patients qui étaient sous placebo de recevoir Xofigo).

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie (population de l'analyse intermédiaire) étaient similaires entre les groupes Xofigo et placebo ; les données du groupe Xofigo sont présentées ci-dessous :

- L'âge moyen des patients était de 70 ans (intervalle de 49 à 90 ans).
- 87 % des patients recrutés présentaient un indice de performance ECOG de 0-1.
- 41 % recevaient des bisphosphonates.
- 42 % des patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur par docétaxel car ils avaient été jugés inéligibles à ce traitement ou avaient refusé de le recevoir.
- 46 % des patients ne présentaient aucune douleur ou des douleurs de niveau 1 selon la classification de l'OMS (asymptomatique ou légèrement symptomatique) et 54 % présentaient des douleurs de niveau 2-3 selon la classification de l'OMS.
- 16 % des patients présentaient < 6 métastases osseuses, 44 % des patients présentaient entre 6 et 20 métastases osseuses, 40 % des patients présentaient plus de 20 métastases osseuses ou un aspect de superscan.

Pendant la période de traitement, 83 % des patients ont reçu des agonistes de la LH-RH (*luteinising hormone-releasing hormone*) et 21 % des patients ont reçu un traitement concomitant par anti-androgènes.

Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont montré que la survie globale était significativement plus longue chez les patients traités par Xofigo associé au traitement standard optimal par rapport aux patients traités par le placebo associé au traitement standard optimal (voir le tableau 2 et la figure 2). Un taux plus élevé de décès non liés au cancer de la prostate a été observé dans le groupe placebo (26/451, 4,8 % dans le bras Xofigo par rapport à 23/268, 8,6 % dans le bras placebo).

Tableau 2 : Données de survie issues de l'étude de phase III ALSYMPCA

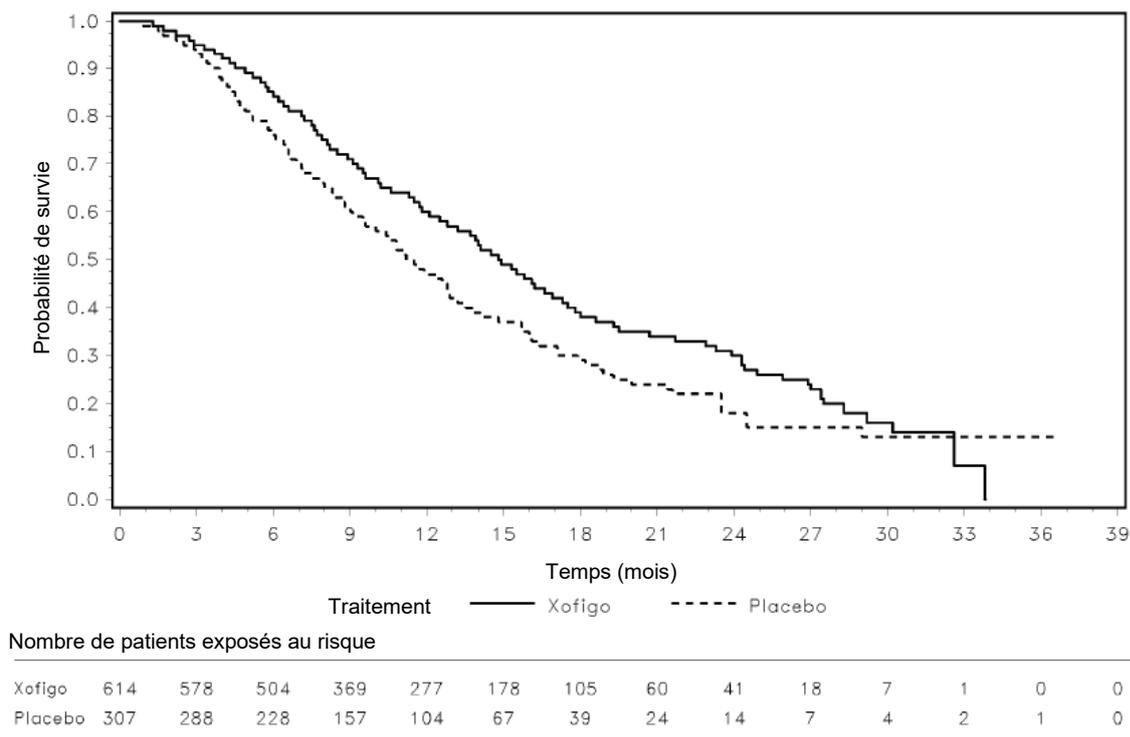
	Xofigo	Placebo
Analyse intermédiaire	n = 541	n = 268
Nombre (%) de décès	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Durée médiane de survie globale en mois (IC à 95 %)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,695 (0,552 – 0,875)	
Valeur de <i>p</i> ^a (test bilatéral)	0,00185	
Analyse actualisée	n = 614	n = 307
Nombre (%) de décès	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Durée médiane de survie globale en mois (IC à 95 %)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Hazard ratio ^b (IC à 95 %)	0,695 (0,581 – 0,832)	

IC = intervalle de confiance

^a L'étude de phase 3 ALSYMPCA a été arrêtée pour raison d'efficacité après l'analyse intermédiaire. L'analyse actualisée étant présentée uniquement à des fins descriptives, la valeur de *p* n'est pas fournie.

^b Un Hazard ratio (Xofigo par rapport au placebo) < 1 est en faveur de Xofigo.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (analyse actualisée)



Les résultats de l'analyse intermédiaire et de l'analyse actualisée ont également montré une amélioration significative de tous les principaux critères d'évaluation secondaires dans le groupe Xofigo par rapport au groupe placebo (voir le tableau 3). Les données sur le délai de survenue concernant la progression des phosphatases alcalines (PAL), ont été confortées par un avantage statistiquement significatif en ce qui concerne la normalisation et la réponse des taux de PAL à la douzième semaine.

Tableau 3 : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité dans l'étude de phase III ALSYMPCA (analyse intermédiaire)

		Taux d'incidence		Analyse du délai de survenue de l'événement (IC à 95 %)			Valeur de P
		[nb. (%) de patients]		[médiane en mois]		Hazard ratio < 1 en faveur de Xofigo	
		Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Xofigo n = 541	Placebo n = 268		
Événement symptomatique osseux (ESO)	Critère ESO composite ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Radiothérapie externe pour soulager la douleur	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Compression médullaire	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Intervention chirurgicale	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Fractures osseuses	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Progression du taux des PAL totales ^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progression du taux de PSA ^d		288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

PAL = phosphatases alcalines ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; PSA = antigène prostatique spécifique ; ESO = événement symptomatique osseux

a Défini par la survenue de l'un des événements suivants : radiothérapie externe pour soulager la douleur, ou fracture pathologique, ou compression médullaire, ou intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur.

b Non évaluable en raison du nombre insuffisant d'événements au-delà de la médiane.

c Définie par une augmentation ≥ 25 % par rapport au niveau initial/nadir.

d Définie par une augmentation ≥ 25 % et une augmentation de la valeur absolue de ≥ 2 ng/mL par rapport au niveau initial/nadir.

Analyse de la survie dans les sous-groupes

L'analyse de la survie dans les sous-groupes a montré un bénéfice cohérent en termes de survie avec Xofigo, indépendamment de l'utilisation de bisphosphonates au début de l'étude et de l'utilisation antérieure de docétaxel.

Aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale n'a pu être démontré dans les sous-groupes de patients ayant moins de 6 métastases (HR radium-223 contre placebo 0,901 ; IC à 95 % [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) ou avec un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L (HR 0,823 ; IC à 95 % [0,633 - 1,068], $p = 0,142$) dans l'étude de phase III ALSYMPCA. Par conséquent, l'efficacité pourrait être réduite chez les patients avec faible activité ostéoblastique métastatique.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans l'étude de phase III ALSYMPCA à l'aide de questionnaires spécifiques : le questionnaire EQ-5D (questionnaire générique) et le questionnaire FACT-P (questionnaire spécifique au cancer de la prostate). Une dégradation de la qualité de vie a été observée dans les deux groupes. Par comparaison avec le placebo, cette dégradation, telle que mesurée par le score d'utilité EQ-5D (-0,040 contre -0,109 ; $p = 0,001$), et le score de l'échelle visuelle analogique EQ-5D (-2,661 contre -5,860 ; $p = 0,018$) et le score total FACT-P (-3,880 contre -7,651 ; $p = 0,006$) a été plus lente dans le groupe traité par Xofigo pendant la période sous traitement. Néanmoins, la différence observée n'a pas atteint le seuil considéré comme médicalement pertinent tel que décrit dans la littérature. Il y a peu de preuves pour penser que le délai dans la dégradation de la qualité de vie se prolonge au-delà de la période de traitement.

Soulagement de la douleur

Les résultats de l'étude de phase III ALSYPMCA, sur le délai avant recours à la radiothérapie externe (RTE) pour soulager la douleur et le nombre plus réduit de patients rapportant des douleurs osseuses parmi les événements indésirables dans le groupe Xofigo, indiquent un effet positif sur les douleurs osseuses.

Traitement ultérieur par des agents cytotoxiques

Au cours de l'étude ALSYPMCA avec randomisation 2:1, 93 patients (15,5 %) du groupe Xofigo et 54 patients (17,9 %) du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie cytotoxique à des délais variables après la fin de leur traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs des bilans hématologiques.

Association avec l'abiratérone et la prednison/prednisolone

L'efficacité et la sécurité cliniques de la mise en place d'un traitement comportant de façon concomitante Xofigo avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo (étude ERA-223) réalisée chez 806 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques. Conformément à la recommandation d'un comité de surveillance indépendant, l'essai a été levé de façon anticipée dans cette étude. Une analyse intermédiaire a montré une augmentation de l'incidence des fractures (28,6 % contre 11,4 %) et une réduction de la durée médiane de survie globale (30,7 mois contre 33,3 mois, HR 1,195 ; IC à 95 % [0,950 - 1,505], $p = 0,13$) chez les patients recevant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednison/prednisolone.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xofigo dans le traitement de toutes les affections appartenant à la catégorie des tumeurs malignes (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes) et dans le traitement du myélome multiple, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Introduction générale

Les données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été obtenues sur la base de 3 études de phase I. Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 25 patients avec des activités comprises entre 51 et 276 kBq/kg. Des données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été recueillies chez 6 patients ayant reçu une activité de 110 kBq/kg à deux reprises à 6 semaines d'intervalle et chez 10 patients ayant reçu une activité de 55, 110 ou 221 kBq/kg.

Absorption

Xofigo est administré par injection intraveineuse et sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution et captation dans les organes

Après injection intraveineuse, le radium-223 est rapidement éliminé du sang et incorporé principalement dans l'os et les métastases osseuses ou excrété dans l'intestin.

Quinze minutes après l'injection, environ 20 % de l'activité injectée demeure dans le sang. Après 4 heures, environ 4 % de l'activité injectée est retrouvée dans le sang, diminuant jusqu'à moins de 1 %, 24 heures après l'injection. Le volume de distribution est supérieur au volume sanguin, indiquant une distribution dans des compartiments périphériques.

Une activité est observée dans l'os et dans l'intestin 10 minutes après l'injection. Quatre heures après l'injection, la moyenne du pourcentage de l'activité présente dans l'os et l'intestin est d'environ 61 % et 49 % respectivement.

Aucune accumulation significative n'a été observée dans les autres organes, tels que le cœur, le foie, les reins, la vessie et la rate, 4 heures après l'injection.

Biotransformation

Le radium-223 est un isotope qui se désintègre et n'est pas métabolisé.

Élimination

L'excrétion par voie fécale est la principale voie d'élimination hors de l'organisme. Environ 5 % du produit est excrété dans les urines et aucune excrétion hépatobiliaire n'a été mise en évidence.

Les mesures sur le corps entier 7 jours après l'injection (après correction liée à la désintégration) indiquent que 76 % (valeur médiane) de l'activité administrée a été excrétée hors de l'organisme. La vitesse d'élimination du dichlorure de radium 223 hors du tractus gastro-intestinal est influencée par la forte variabilité des vitesses de transit intestinal au sein de la population, avec une évacuation des selles comprise dans un intervalle allant d'une fois par jour à une fois par semaine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du dichlorure de radium 223 est linéaire dans l'intervalle d'activité évalué (51 à 276 kBq/kg).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité systémique

Les principales observations des études de toxicologie à dose unique et en administrations répétées chez le rat ont été une réduction du gain de masse corporelle, des modifications hématologiques, une réduction du taux sérique des phosphatases alcalines et des modifications en microscopie de la moelle osseuse (déplétion des cellules hématopoïétiques, fibrose), de la rate (hématopoïèse extra-médullaire secondaire) et de l'os (déplétion des ostéocytes, ostéoblastes, ostéoclastes, lésions fibro-osseuses, rupture/désorganisation du cartilage de croissance ou physe). Ces observations ont été reliées à une altération de l'hématopoïèse induite par les rayonnements et à une réduction de l'ostéogenèse ; elles ont été décrites dès l'administration de l'activité la plus faible qui était de 22 kBq par kg de masse corporelle (soit 0,4 fois l'activité clinique recommandée).

Chez le chien, des altérations hématologiques ont été observées dès l'activité la plus faible de 55 kBq/kg, qui correspond à l'activité recommandée en clinique. Une myélotoxicité dose-limitante a été observée chez le chien après administration d'une dose unique de 497 kBq de dichlorure de radium 223 par kg de masse corporelle (9 fois l'activité recommandée en clinique).

Après administrations répétées de l'activité recommandée en clinique soit 55 kBq par kg de masse corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois, deux chiens ont présenté des fractures du bassin non déplacées. Etant donné la présence d'une ostéolyse de degré variable au niveau de l'os trabéculaire à d'autres endroits du squelette des animaux traités, on ne peut exclure la survenue d'une fracture spontanée dans le contexte d'une ostéolyse. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Un décollement de la rétine a été observé chez le chien après injection unique d'activités de 166 et 497 kBq par kg de masse corporelle (3 et 9 fois la dose recommandée en clinique), mais pas après administrations répétées de l'activité recommandée en clinique de 55 kBq par kg de masse corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois. Le mécanisme exact d'induction du décollement de la rétine n'est pas connu, mais des données de la littérature suggèrent que le radium est spécifiquement absorbé par le *tapetum lucidum* de l'œil canin. L'être humain étant dépourvu de *tapetum lucidum*, la pertinence clinique de ces observations est incertaine. Aucun cas de décollement de la rétine n'a été rapporté dans les études cliniques.

Aucune modification histologique n'a été observée au niveau des organes impliqués dans l'excrétion du dichlorure de radium 223.

L'apparition d'ostéosarcomes, effet connu des radionucléides à tropisme osseux, a été observée à des doses cliniquement pertinentes chez le rat 7 à 12 mois après le début du traitement. Les ostéosarcomes n'ont pas été observés dans les études chez le chien. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été rapporté dans les études cliniques effectuées avec Xofigo. Le risque d'apparition d'un ostéosarcome chez les patients exposés au radium-223 n'est pas connu à ce jour. Les études de toxicologie à long terme (12 à 15 mois) effectuées chez le rat ont également rapporté la présence d'altérations néoplasiques, autres que l'ostéosarcome (voir rubrique 4.8).

Toxicité sur l'embryon/les fonctions de la reproduction

Aucune étude n'a été réalisée concernant la toxicité sur les fonctions de la reproduction et le développement. De façon générale, les radionucléides induisent des effets sur la reproduction et le développement.

Un nombre minime de spermatoocytes anormaux a été observé dans quelques tubes séminifères des testicules de rats après une administration unique de $\geq 2\,270$ kBq/kg de masse corporelle de dichlorure de radium 223 (≥ 41 fois l'activité recommandée en clinique). Les testicules semblaient fonctionner normalement par ailleurs et les épидидymes ont présenté un nombre normal de spermatoocytes. Des polypes utérins (stroma endométrial) ont été observés chez des rates après administrations unique ou répétées de ≥ 359 kBq/kg de masse corporelle de dichlorure de radium 223 ($\geq 6,5$ fois l'activité recommandée en clinique).

Le radium-223 étant distribué essentiellement dans l'os, le risque potentiel d'effets toxiques sur les gonades masculines des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration est très faible, mais ne peut être exclu (voir rubrique 4.6).

Génotoxicité/cancérogénicité

Aucune étude n'a été réalisée concernant le potentiel mutagène et cancérogène de Xofigo. De façon générale, les radionucléides sont considérés comme génotoxiques et cancérogènes.

Pharmacologie de sécurité

Aucun effet significatif n'a été observé au niveau des organes vitaux, c.-à-d. du système cardiovasculaire (chien), de l'appareil respiratoire ou du système nerveux central (rat), après administration de doses uniques d'activité allant de 497 à 1 100 kBq par kg de masse corporelle (9 [chien] à 20 [rat] fois l'activité recommandée en clinique).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables
Citrates de sodium
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique, dilué

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être conservés conformément aux réglementations nationales relatives aux substances radioactives.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I fermé par un bouchon gris en caoutchouc bromobutyle, recouvert ou non d'un film d'éthylène tétrafluoroéthylène (ETFE), dans les deux cas fermé par un opercule en aluminium, contenant 6 mL de solution injectable.

Le flacon est conservé dans un pot en plomb.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Mises en garde générales

Les produits radiopharmaceutiques doivent être réceptionnés, utilisés et administrés uniquement par des personnes autorisées dans des services cliniques agréés. Leur réception, stockage, utilisation, transfert et élimination sont soumis aux réglementations et/ou autorisations appropriées des autorités officielles compétentes.

Les produits radiopharmaceutiques doivent être manipulés de manière à satisfaire à la fois aux normes de radioprotection et de qualité pharmaceutique. Des précautions d'asepsie appropriées doivent être respectées.

Radioprotection

Le rayonnement gamma associé à la désintégration du radium-223 et de ses produits de filiation permet de mesurer la radioactivité de Xofigo et de détecter les contaminations à l'aide des instruments standards.

L'administration de produits radiopharmaceutiques présente des risques pour l'entourage du patient en raison de l'irradiation externe ou de la contamination par les urines, les selles, les vomissements, etc. Par conséquent, des mesures de radioprotection doivent être prises conformément aux réglementations nationales. Les équipements, tels que le linge de lit, qui entrent en contact avec de tels fluides corporels doivent être manipulés avec précaution. Bien que le radium-223 soit principalement un émetteur alpha, des rayonnements gamma et bêta sont associés à la désintégration du radium-223 et des isotopes radioactifs constitués par ses produits de filiation. L'exposition aux rayonnements externes associée à la manipulation des doses destinées au patient est considérablement plus faible qu'avec les autres produits

radiopharmaceutiques à usage thérapeutique dans la mesure où la radioactivité administrée sera habituellement inférieure à 8 MBq. Cependant dans le respect du principe ALARA (pour « As Low As Reasonably Achievable », c.-à-d. aussi bas que raisonnablement possible) afin de limiter au maximum l'exposition aux rayonnements, il est recommandé de passer le moins de temps possible dans les zones d'irradiation, de se tenir à la plus grande distance possible des sources de rayonnement et d'utiliser une protection adéquate.

Tout produit radiopharmaceutique non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Tout matériel utilisé dans le cadre de la préparation ou de l'administration de Xofigo doit être traité comme un déchet radioactif.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/873/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 novembre 2013

Date du dernier renouvellement : 15 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2023

11. DOSIMÉTRIE

La dose de rayonnement absorbée a été calculée d'après les données de biodistribution clinique. Les doses absorbées ont été calculées à l'aide du logiciel OLINDA/EXM (pour « **Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling** »), lequel utilise l'algorithme MIRD (Medical Internal Radiation Dose), largement utilisé pour les radionucléides émetteurs bêta et gamma établis. Pour le radium-223, qui est principalement un émetteur alpha, des hypothèses supplémentaires ont été élaborées pour l'intestin, la moelle osseuse et l'os/les cellules ostéogènes, afin d'obtenir les meilleurs calculs possibles de la dose absorbée pour Xofigo, en tenant compte de sa biodistribution observée et de ses caractéristiques spécifiques (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Dose absorbée par unité d'activité administrée et par nature du rayonnement

Organe cible	Émission alpha ¹ (Gy/MBq)	Émission bêta (Gy/MBq)	Émission gamma (Gy/MBq)	Dose totale (Gy/MBq)	Coefficient de variation (%)
Surrénales	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Cerveau	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Seins	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Paroi de la vésicule biliaire	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Paroi du colon distal	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Paroi de l'intestin grêle	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Paroi de l'estomac	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Paroi du colon proximal	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Paroi du cœur	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Reins	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Foie	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Poumons	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ²
Muscle	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovaires	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pancréas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Moelle osseuse	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Cellules ostéogènes	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Peau	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Rate	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testicules	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Thymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Thyroïde	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Paroi de la vessie	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Utérus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Corps entier	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹ Aucune captation du radium-223 n'ayant été observée dans la plupart des tissus mous, la contribution de l'émission alpha à la dose totale pour l'organe a été fixée à zéro pour ces organes.

² Les données sur la dose absorbée par les poumons sont issues d'un modèle de calcul utilisant des données poolées dans le sang de l'activité en fonction du temps, de tous les sujets.

La fréquence et la sévérité des effets indésirables hématologiques observés dans les études cliniques menées avec Xofigo sont bien inférieures à celles qui auraient été attendues au vu des calculs de doses absorbées dans la moelle osseuse. Ceci pourrait être lié à la distribution spatiale des rayonnements de particules alpha, entraînant une non uniformité spatiale de l'irradiation reçue par la moelle osseuse.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Ce médicament doit être inspecté visuellement avant utilisation. Xofigo est une solution limpide et incolore et ne doit pas être utilisé en cas de changement de coloration, de présence de particules ou de défautuosité du récipient.

Xofigo est une solution prête à l'emploi et ne doit pas être dilué ou mélangé à aucune autre solution.

Chaque flacon est à usage unique strict.

Le volume à administrer chez un patient donné doit être calculé sur la base des éléments suivants :

- Masse corporelle du patient (kg)
- Activité (55 kBq/kg de masse corporelle)
- Activité volumique du produit radiopharmaceutique (1 100 kBq/mL) à la date de référence. La date de référence est indiquée sur l'étiquetage du flacon et du pot en plomb.

- Facteur de correction (dit facteur « DK ») pour corriger le calcul en tenant compte de la désintégration physique du radium-223. Un tableau récapitulatif des facteurs DK est fourni avec chaque flacon dans le cadre de la brochure d'information (avant la notice).

La quantité de radioactivité présente dans le volume de produit devant être administré au patient doit être confirmée par une mesure à l'aide d'un activimètre correctement étalonné.

Le volume total à administrer chez un patient est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Volume à administrer (mL)} = \frac{\text{Masse corporelle (kg)} \times \text{activité (55 kBq/kg de masse corporelle)}}{\text{Facteur DK} \times 1\,100 \text{ kBq/mL}}$$

Tout produit radiopharmaceutique non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Des informations détaillées sur ce produit radiopharmaceutique sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.