

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksia ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofigo 1100 kBq/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

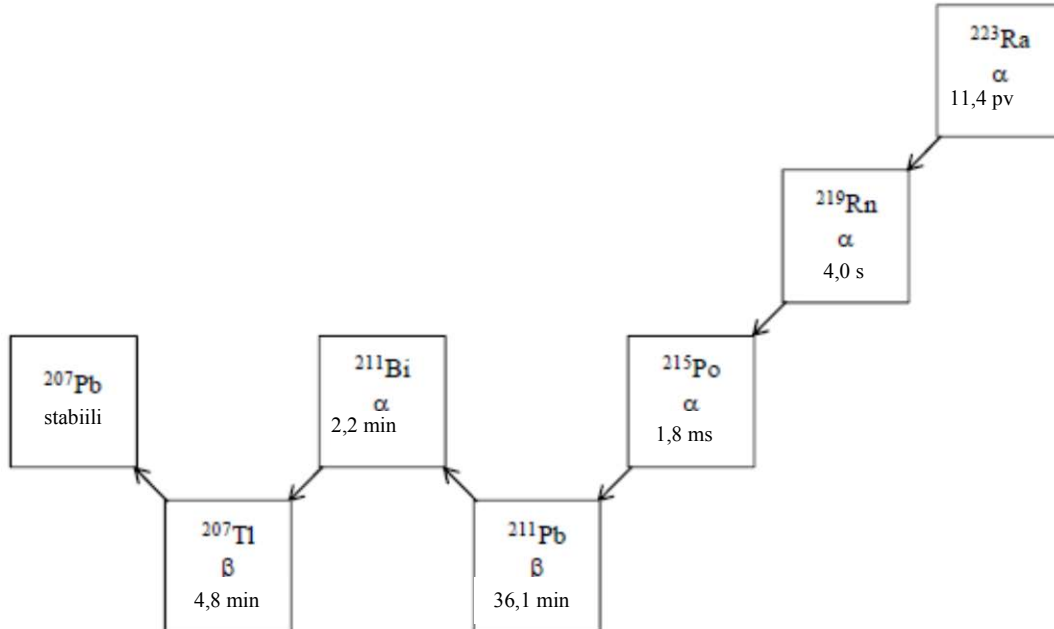
Yksi millilitra liuosta sisältää 1100 kBq radium Ra 223-dikloridia (radium-223-dikloridi), joka vastaa 0,58 ng radium-223:a referenssipäivänä. Radium esiintyy liuoksessa vapaana ionina.

Kukin injektiopullo sisältää 6 ml liuosta (6,6 MBq radium-223-dikloridia referenssipäivänä).

Radium-223 on alfahiukkasia säteilevä aine, jonka puoliintumisaika on 11,4 vuorokautta. Radium-223:n spesifinen aktiivisuus on 1,9 MBq/ng.

Radium-223:n kuusivaiheinen hajoaminen lyijy-207:ksi tapahtuu lyhytaikaisten tytärnuklidien kautta, ja siihen liittyy useita, energioiltaan ja emissiotodennäköisyyksiltään erilaisia alfa-, beeta- ja gammaemissioita. Radium-223:sta ja sen tytärnuklideista alfahiukkasina säteilevän energian osuus on 95,3 % (energia-alue 5,0-7,5 MeV). Beetahiukkasina säteilevä osuus on 3,6 % (keskimääräiset energiat ovat 0,445 MeV ja 0,492 MeV), ja gammasäteilynä säteilevä osuus on 1,1 % (energia-alue 0,01-1,27 MeV).

Kuva 1: Radium-223:n hajoamisketju, fysikaaliset puoliintumisajat ja hajoamistavat:



Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 0,194 mmol (vastaa 4,5 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön isotoninen liuos, jonka pH on 6,0–8,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xofigo on tarkoitettu kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon aikuisille, joilla on oireilevia luustometastaaseja, mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja.

4.2 Annostus ja antotapa

Xofigo-valmistetta saavat antaa vain radioaktiivisten aineiden käsittelyyn valtuutetut henkilöt tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa (ks. kohta 6.6) sen jälkeen, kun pätevä lääkäri on tutkinut potilaan.

Annostus

Xofigo-valmisteen annostelu: kerta-annos 55 kBq:n aktiivisuus painokiloa kohti annetaan 4 viikon välein, yhteensä 6 injeksiota.

Xofigo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6 injeksiota ylittävän hoidon osalta ei ole tutkittu.

Annettavan tilavuuden laskentaa koskevat tarkemmat tiedot, ks. kohta 12.

Iäkkäät

Iäkkäiden (≥ 65 -vuotiaat) ja nuorempien potilaiden (< 65 -vuotiaat) välillä ei havaittu eroja hoidon yleisessä turvallisuudessa ja tehossa faasin III tutkimuksessa.

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Maksan vajaatoiminta

Xofigo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Koska radium-223 ei metaboloitu maksassa eikä poistu sapen kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan radium-223-dikloridin farmakokinetiikkaan.

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Faasin III kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu relevantteja eroja turvallisuudessa ja tehossa potilailla, jotka sairastivat lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma (Krea-Cl): 50-80 ml/min) ja potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Tietoja potilaista, joilla on kohtalainen (Krea-Cl: 30-50 ml/min) munuaisten vajaatoiminta, on niukasti. Potilaista, joilla on vaikea (Krea-Cl < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti, ei ole tietoja. Koska erittyminen virtsaan on erittäin vähäistä ja poistuminen tapahtuu pääasiassa ulosteisiin, munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan radium-223-dikloridin farmakokinetiikkaan.

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Pediatriset potilaat

Xofigo-valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla ei ole tutkittu. Käyttöaiheessa eturauhassyöpä ei pediatristen potilaiden hoito tällä valmisteella ole perusteltua.

Antotapa

Xofigo on tarkoitettu laskimonsisäiseen käyttöön. Se tulee antaa hitaana (yleensä 1 minuutin kuluessa) injektiona.

Laskimonsisäinen veritie tai kanyyli on huuhdeltava isotonisella natriumkloridiliuoksella 9 mg/ml (0,9 %) injektiota varten, ennen Xofigo-valmisteen injisointia ja sen jälkeen.

Ks. kohdista 6.6. ja 12 lisäohjeita lääkevalmisteen käyttöä koskien.

4.3 Vasta-aiheet

Xofigo-valmisteen käytölle ei ole tunnettuja vasta-aiheita

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Luuydinsuppressio

Luuydinsuppressiota, etenkin trombosytopeniaa, neutropeniaa, leukopeniaa ja pansytopeniaa, on raportoitu Xofigo-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Sen vuoksi lähtötilanteessa ja ennen jokaista Xofigo-annosta potilaiden veriarterit on tutkittava. Ennen kuin valmistetta annetaan ensimmäisen kerran, neutrofiilien kokonaismäärän (ANC) pitää olla $\geq 1,5 \times 10^9/l$, verihiutalemäärän $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiinin $\geq 10,0$ g/dl. Ennen seuraavan annoksen antamista ANC-arvon pitää olla $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärän $\geq 50 \times 10^9/l$. Mikäli näissä arvoissa ei tapahdu paranemista 6 viikon kuluessa viimeisestä Xofigo-annoksesta, vaikka potilasta on hoidettu standardihoidon mukaisesti, Xofigo-hoitoa tulee jatkaa vain huolellisen hyöty-riski-arvioinnin jälkeen.

Potilaita, joilla on todettu luuytimen reservien vähenemistä esimerkiksi aikaisemman sytotoksisen kemoterapian ja/tai sädehoidon (EBRT) jälkeen, tai eturauhassyöpäpotilaita, joilla on edennyt diffuusi infiltraatio luuhun (EOD4; "superscan"), on hoidettava varovaisuutta noudattaen. Faasin III tutkimuksen aikana näillä potilailla havaittiin lisääntyneitä hematologisia haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja trombosytopeniaa (ks. kohta 4.8).

Xofigo-hoidon jälkeisen sytotoksisen kemoterapian tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu. Rajoitetusti saatavilla olevan tiedon mukaan potilailla, jotka saivat kemoterapiaa Xofigo-valmisteen jälkeen, oli samanlainen hematologinen profiili verrattuna potilaisiin, jotka saivat kemoterapiaa plasebon jälkeen (ks. myös kohta 5.1).

Crohnin tauti ja haavainen koliitti

Xofigo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa Crohnin tautia tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla ei ole tutkittu. Johtuen Xofigon erittymisestä ulosteeseen, säteily voi johtaa akuutin tulehduksellisen suolistosairauden pahenemiseen. Xofigo-valmistetta saa antaa vain huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen potilaille, joilla on akuutti tulehduksellinen suolistosairaus.

Selkäytimen kompressio

Potilaat, joilla on hoitamaton uhkaava tai jo olemassa oleva selkäytimen kompressio, hoidetaan standardihoidon mukaisesti, jos se on kliinisesti aiheellista, ennen Xofigo-hoidon jatkamista tai aloittamista.

Luunmurtumat

Potilaiden luunmurtumat on stabiloitava ortopedisesti ennen Xofigo-hoidon aloittamista tai jatkamista.

Leuan osteonekroosi

Bisfosfonaateilla ja Xofigo-valmisteella hoidetuilla potilailla leuan osteonekroosin kehittymisen kasvanutta riskiä ei voida poissulkea. Faasin III tutkimuksessa Xofigo-haarassa on potilailla raportoitu leuan osteonekroositapauksia 0,67 prosentilla (4/600) verrattuna lumelääkehaaran 0,33 prosenttiin (1/301) potilaista. Kaikki potilaat, joilla todettiin leuan osteonekroosi, olivat kuitenkin altistuneet aiemmin tai samanaikaisesti bisfosfonaateille (esim. toledronihappo) sekä aiemmin saadulle kemoterapialle (esim. dosetakseli).

Sekundaariset syöpäkasvaimet

Xofigo lisää potilaan pitkäaikaista kumulatiivista kokonaisaltistusta säteilylle. Pitkäaikaiseen kumulatiiviseen säteilyaltistukseen voi liittyä lisääntynyt syövän ja periytyvien vaikutusten riski. Erityisesti osteosarkooman, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian riski voi olla kasvanut. Xofigo-valmisteen indusoimia syöpätapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa kolmen vuoden seurannassa.

Suolistotoksisuus

Xofigo lisää ripulin, pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyyttä (ks. kohta 4.8), mikä voi johtaa kuivumiseen. Nesteidien saantia suun kautta ja potilaiden nestetilaa on seurattava huolellisesti. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli heillä ilmenee vaikeaa tai jatkuvaa ripulia, pahoinvointia tai oksentelua. Potilaat, joilla ilmenee kuivumisen tai hypovolemian merkkejä tai oireita, on hoidettava asianmukaisesti.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Annetusta tilavuudesta riippuen tämä lääke voi sisältää enintään 2,35 mmol (54 mg) natriumia per annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kalsium- ja fosfaattilisän ja/tai D-vitamiinin käytön keskeyttämistä muutama päivä ennen Xofigo-hoidon aloittamista on harkittava, koska yhteisvaikutuksia kalsiumin ja fosfaattien kanssa ei voida pois sulkea.

Xofigo-valmisteen kanssa samaan aikaan annetulla kemoterapialla voi olla luuydinsuppressiota lisääviä vaikutuksia (ks. kohta 4.4). Xofigo-valmisteen ja samanaikaisen kemoterapian turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaudenehkäisy miehillä

Xofigo-valmisteella ei ole suoritettu eläinten lisääntymistutkimuksia. Koska säteilyyn on liitetty mahdollisia spermatogeneesiä koskevia vaikutuksia, miehiä on neuvottava käyttämään tehokkaita ehkäisymenetelmiä Xofigo-hoidon aikana ja enintään 6 kuukauden ajan sen jälkeen.

Raskaus ja imetys

Xofigo ei ole tarkoitettu naisille. Raskaana olevien, mahdollisesti raskaana olevien tai imettävien naisten ei pidä käyttää Xofigo-valmistetta.

Hedelmällisyys

Xofigo-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

Eläinkokeiden perusteella on olemassa mahdollinen riski, että Xofigo-valmisteen lähettämä säteily saattaisi aiheuttaa haittavaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Miespotilaiden on syytä kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn

Ei ole todisteita siitä, että Xofigo vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita eikä sen odoteta vaikuttavan niihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Xofigo-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu Xofigo-valmisteella hoidettujen faasin III tutkimuksen 600 potilaan tietoihin.

Useimmin havaittuja haittavaikutuksia ($\geq 10\%$) Xofigo-valmistetta saaneilla potilailla olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu ja trombosytopenia.

Vakavimpia haittavaikutuksia olivat trombosytopenia ja neutropenia (ks. kohta 4.4 ja alla esitetty "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus").

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Xofigo-valmistetta käytettäessä havaitut haittavaikutukset on esitetty alla olevassa taulukossa (ks. taulukko 1). Ne on luokiteltu elinjärjestelmittäin. Sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymejä sekä siihen liittyviä oireita.

Kliinisistä kokeista ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu niiden esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset, joita on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa Xofigo-valmisteella hoidetuilla potilailla

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Trombosytopenia	Neutropenia, pansytopenia, leukopenia	Lymfopenia
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pistoskohdan reaktiot	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Trombosytopenia ja neutropenia

Trombosytopeniaa (kaikki asteet) esiintyi 11,5 %:lla Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista ja 5,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 3. ja 4. asteen trombosytopenia havaittiin 6,3 %:lla potilaista, joita oli

hoidettu Xofigo-valmisteella, ja 2 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä (ks. kohta 4.4). Kaiken kaikkiaan 3. ja 4. asteen trombosytopenia oli harvinaisempaa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet dosetakselia (2,8 % Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista vs. 0,8 % lumelääkettä saaneista potilaista) verrattuna potilaisiin, jotka olivat aikaisemmin saaneet dosetakselia (8,9 % Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista vs. 2,9 % lumelääkettä saaneista potilaista). EOD4 ("supersean") potilailla, trombosytopeniaa (kaikki asteet) raportoitiin 19,6 % potilaista, joita hoidettiin Xofigo-valmisteella ja 6,7 % potilaista, joita saivat lumelääkettä. Asteen 3. ja 4. trombosytopeniaa havaittiin 5,9 % Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista ja 6,7 % lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Neutropeniaa (kaikki asteet) ilmoitettiin 5 %:lla Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 3. ja 4. asteen neutropenia havaittiin 2,2 %:lla potilaista, joita oli hoidettu Xofigo-valmisteella, ja 0,7 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet lumelääkettä. Kaiken kaikkiaan 3. ja 4. asteen neutropenia oli harvinaisempaa potilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet dosetakselia (0,8 % Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista vs. 0,8 % lumelääkettä saaneista potilaista) verrattuna potilaisiin, jotka olivat aikaisemmin saaneet dosetakselia (3,2 % Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista vs. 0,6 % lumelääkettä saaneista potilaista).

Vaiheen I tutkimuksessa neutrofiilien ja verihiutaleiden alimmat arvot esiintyivät 2-3 viikkoa Xofigo-kertaannoksen laskimoon antamisen jälkeen.

Pistoskohdan reaktiot

1. ja 2. asteen pistospaikan reaktioita, kuten ihottumaa, kipua ja turvotusta, raportoitiin 1,2 %:lla Xofigo-valmisteella hoidetuista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Sekundaariset pahanlaatuiset kasvaimet

Xofigo vaikuttaa osaltaan potilaan pitkäaikaiseen kumulatiiviseen kokonaissäteilyaltistukseen. Pitkäaikaiset kumulatiiviset säteilyaltistukset saattavat liittyä syövän sekä perinnöllisten poikkeavuuksien lisääntyneeseen riskiin. Erityisesti osteosarkooman, myelodysplastisen oireyhtymän ja leukemian riski voi kasvaa. Kolmen vuoden seuranta-aikana Xofigo-valmisteen aiheuttamia syöpätapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen (Tutkimuskeskus) pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu tapauksia, joissa Xofigo-valmistetta olisi vahingossa annettu yliannostuksena kliinisissä tutkimuksissa.

Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Yliannostustapauksessa on aloitettava yleinen elintoimintoja ylläpitävä hoito, mukaan lukien mahdollisen hematologisen ja maha-suolikanavaan liittyvän toksisuuden tarkkailu.

Faasin I kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin yksittäisiä aktiivisuudeltaan enintään 276 kBq:n Xofigo-annoksia painokiloa kohti, annosta rajoittavaa toksisuutta ei havaittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Useat terapeuttiset radioaktiiviset lääkevalmisteet, ATC-koodi: V10XX03

Vaikutusmekanismi

Xofigo on terapeuttinen alfahiukkasia säteilevä lääkevalmiste.

Sen aktiivinen ainesosa radium-223 (radium-223–dikloridina) jäljittelee kalsiumia ja kohdistaa vaikutuksensa selektiivisesti luuhun, erityisesti luustometastaasialueille, muodostamalla yhdisteitä luumineraalin, hydroksiapatiitin, kanssa. Alfasäteilijöiden suuri lineaarinen energiansiirtokyky (80 keV/μm) johtaa tiheästi tapahtuviin kasvainsolujen kaksisäikeisten DNA-ketjujen katkeamiseen, minkä seurauksena syntyy voimakas sytotoksinen vaikutus. Lisäksi vaikutukset kasvaimen mikroympäristöön mukaan lukien osteoblastit ja osteoklastit, myötävaikuttavat *in vivo* tehoon. Radium-223:n säteilemien alfahiukkasten kantama on alle 100 μm (vähemmän kuin 10 solun halkaisijaa), jolloin ympäröivän normaalin kudoksen vauriot jäävät mahdollisimman pieniksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Faasin II satunnaistetussa tutkimuksessa seerumin kaikkien viiden luun aineenvaihdunnan biomerkkiaineen osalta oli Xofigo-valmisteen eduksi merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen. (Nämä biomerkkiaineet olivat luun alkalinen fosfataasi [AFOS], kokonais-AFOS ja prokollageeni I:n aminotermiinalinen propeptidi [PINP], luun resorption merkkiaineet: kollageeni I:n poikkisitoutuva karboksitermiinalinen telopeptidi / seerumin kollageeni I:n poikkisitoutuva karboksitermiinalinen telopeptidi [S-CTX-I] ja kollageeni-I:n poikkisidoksinen karboksitermiinalinen telopeptidi [ICTP]).

Sydämen sähköinen toiminta / QT-ajan pidentyminen

Laskimoon annetun Xofigo-injektion jälkeen ei havaittu merkittäviä QTc-ajan pidentymiseen liittyviä vaikutuksia plaseboon verrattaessa 29 potilaan alaryhmässä faasin III tutkimuksessa (ALSYMPCA).

Kliininen teho ja turvallisuus

Xofigo-valmisteen kliinistä turvallisuutta ja tehoa on selvitetty kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa faasin III moniannoksisessa monikeskustutkimuksessa (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) kastroatioresistenteilla eturauhassyöpöpotilailla, joilla oli oireilevia luustometastaaseja. Potilaat, joilla oli viskeraalisia metastaaseja tai yli 3 cm suuri pahanlaatuinen lymfadenopatia, suljettiin pois tutkimuksesta.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisalossaoloaika. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat kliinisesti merkittävien luustotapahtumien ilmaantuminen (*symptomatic skeletal events*, SSE) sekä aika alkalisen fosfataasin kokonaismäärän progressioon (AFOS), aika prostataspesifisen antigenin (PSA) progressioon, vasteet alkalisen fosfataasin kokonaismäärässä ja alkalisen fosfataasin kokonaismäärän normalisoituminen.

Etukäteen suunnitellussa välianalyysissä (varmistusanalyysi) tietojenkeräyspäivänä 809 potilasta oli satunnaistettu suhteessa 2:1 saamaan parasta standardihoitoa ja Xofigo-valmistetta 55 kBq/kg laskimoon 4 viikon välein 6 hoitosyklin ajan (N=541) tai vastaavaa lumelääkettä ja parasta standardihoitoa (N=268). Parhaaseen standardihoitoon sisältyivät mm. paikallinen ulkoinen sädehoito, bisfosfonaatit, kortikosteroidit, antiandrogenit, estrogeenit, estramustiini tai ketokonatsoli.

Päivitetty deskriptiivinen turvallisuus- ja kokonaisalossaoloaika-analyysi tehtiin 921 satunnaistetulla potilaalla ennen vaihtovuoroisuuden toteuttamista (ts. ennen kuin lumelääkeryhmän potilaille tarjottiin mahdollisuutta saada Xofigo-hoitoa).

Lähtötilanteessa Xofigo-valmistetta ja lumelääkettä saaneet potilasryhmät olivat demografisesti ja taudin ominaisuuksien suhteen (välianalyysin potilaat) keskenään samanlaiset. Alla ne esitetään Xofigo-ryhmän potilaiden osalta:

- potilaiden keskimääräinen ikä oli 70 vuotta (ikäjakauma 49-90 vuotta)
- 87 %:lla tutkimukseen osallistuneista potilaista ECOG-suorituskykyluokka oli 0-1
- 41 % sai bisfosfonaatteja
- 42 % potilaista ei ollut saanut aikaisemmin dosetakselia, koska heidät arvioitiin hoitoon soveltumattomiksi tai he kieltäytyivät dosetakselistä
- 46 %:lla potilasta ei ollut kipuja tai heidän kipunsa kuului WHO:n asteikon luokkaan 1 (oireeton tai lievästi oireinen) ja 54 %:lla oli WHO:n asteikon luokan 2-3 mukaisia kipuja
- 16 %:lla potilaista oli <6 luustometastaasia, 44 %:lla potilaista oli 6-20 luustometastaasia, 40 %:lla potilaista oli yli 20 luustometastaasia tai koko luuston voimakas merkkiainekertymä.

Hoitojakson aikana 83 % potilaista sai luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin (LHRH) agonisteja ja 26 % potilaista sai antiandrogeneja samanaikaisesti.

Kokonaiselossaoloaika oli merkitsevästi pitempi Xofigo-valmisteella hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös parasta standardihoitoa, kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla, jotka saivat myös parasta standardihoitoa (ks. taulukko 2 ja kuva 2) sekä välianalyysin, että päivitetyn analyysin tulosten perusteella.

Lumelääkeryhmässä havaittiin enemmän muuhun kuin eturauhassyöpään liittyviä kuolemia kuin Xofigo-ryhmän potilailla (4,8 % (26/541) Xofigo-ryhmässä verrattuna 8,6 % (23/268) lumelääkeryhmässä).

Taulukko 2: Faasin III ALSYMPCA-tutkimuksen elossaolotulokset

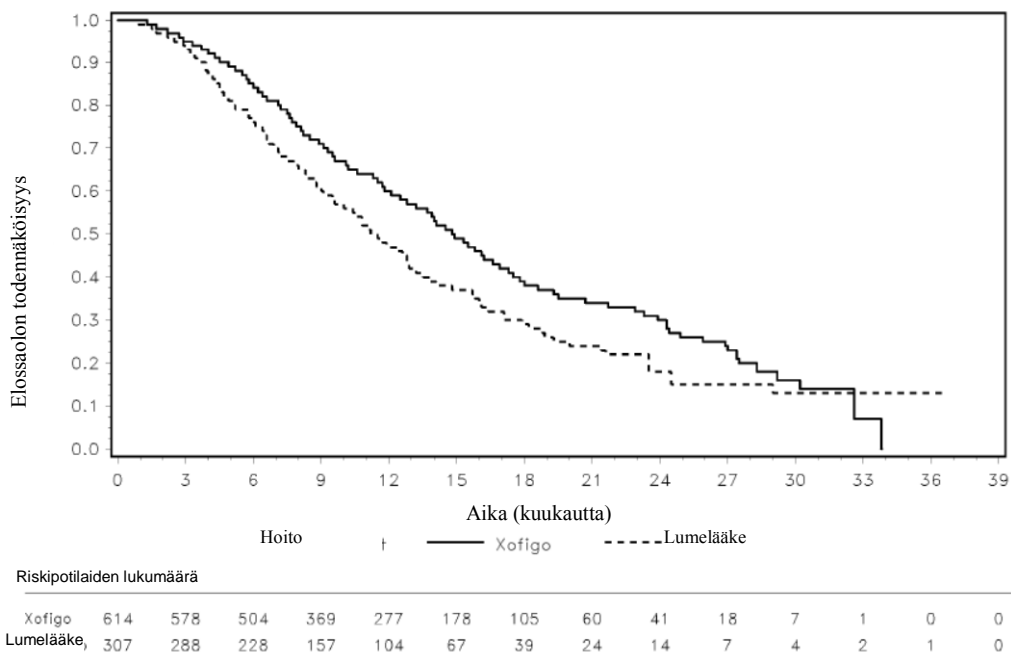
	Xofigo	Lumelääke
Välianalyysi	N = 541	N = 268
Kuolemantapauksia (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 % CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Riskisuhde ^b (95 % CI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-arvo ^a (2-suuntainen)	0,00185	
Päivitetty analyysi	N = 614	N = 307
Kuolemantapauksia (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kuukautta) (95 % CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Riskisuhde ^b (95 % CI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = luottamusväli

^a Faasin 3 ALSYMPCA-tutkimus lopetettiin tehon vuoksi välianalyysin jälkeen. Koska päivitetty analyysi esitetään vain deskriptiivisessä tarkoituksessa, p-arvoa ei esitetä.

^b Riskisuhde (Xofigo-valmisteen ero lumelääkkeeseen verrattuna) < 1 suosii Xofigo-valmistetta.

Kuva 2: Kaplan-Meier-käyrät kokonaiselossaoloajasta (päivitetty analyysi)



Väliallysin ja päivitetyn analyysin tuloksista ilmeni merkitsevä paraneminen kaikkien pääasiallisten toissijaisten päätapahtumien osalta Xofigo-haarassa verrattuna lumelääkehaaraan (ks. taulukko 3). Tapahtumaan kuluneen ajan (*time to event*) -tietoja AFOS:in progressiosta tuki tilastollisesti merkitsevä etu AFOS:in normalisoinnista ja AFOS-vasteista viikolla 12.

Taulukko 3: Tehon toissijaiset päätetapahtumat faasin III ALSYMPCA-tutkimuksesta (välianalyysi)

		Ilmaantuvuus [potilaista %]		Time-to-event analyysi (95% CI)			p-arvo	
		Xofigo N = 541	Lumelääke N = 268	[kuukausien mediaani] Xofigo N = 541	Lumelääke N = 268	Riskisuhde < 1 suosii Xofigo- valmistetta		
Oireileva luustotapahtuma (SSE)	SSE yhdistetty päätetapahtumat ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–EA) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046	
	Oireilevien luustotapahtumien (SSE) alaryhmät	Ulkoisen sädehoito kivun lievittämiseksi	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–EA)	10,8 (7,9–EA)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
		Selkäytimen kompressio	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	EA	EA	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
		Kirurginen toimenpide	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	EA	EA	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
		Luunmurtumat	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	EA	EA	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Kokonais-AFOS:in progressio ^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	EA	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001	
PSA:n progressio ^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	

AFOS = alkalinen fosfataasi; CI = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa; PSA = prostataspesifinen antigeeni; SSE = oireileva luustotapahtuma (*symptomatic skeletal event*)

- a Määritely joksikin seuraavista: ulkoinen sädehoito kivun lievittämiseksi, patologinen murtuma, selkäytimen kompressio tai kasvaimen liittyvä ortopedinen kirurginen toimenpide.
b ei arvioitavissa johtuen riittämättömistä tapahtumista mediaanin jälkeen
c Määritely ≥ 25 %:n nousuksi verrattuna lähtötilanteeseen/alimpaan arvoon.
d Määritely ≥ 25 %:n nousuksi ja absoluuttisen arvon ≥ 2 ng/ml:n nousuksi verrattuna lähtötilanteeseen/alimpaan arvoon.

Elossaoloajan alaryhmäanalyysi

Elossaoloajan alaryhmäanalyysissä osoitettiin Xofigo-hoidolla johdonmukainen hyöty, joka ei riippunut alkalisesta fosfataasin (AFOS) kokonaisensyymiaktiivisuudesta, bisfosfonaattien käytöstä lähtötilanteessa eikä dosetakselin aikaisemmasta käytöstä.

Elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua (HRQOL) arvioitiin faasin III ALSYMPCA-tutkimuksen aikana käyttäen tätä varten tarkoitettuja kyselylomakkeita: EQ-5D (yleinen) ja FACT-P (eturauhassyöpään erityisesti liittyvä). Molemmat ryhmät kokivat elämänlaadun heikkenemistä. Elämänlaadun heikkeneminen oli hitaampaa Xofigo-hoidon aikana verrattuna lumelääkkeeseen mitattuna EQ-5D utiliteettiindeksipistemäärällä (-0,040 vs. -0,109; $p = 0,001$), EQ-5D VAS-pistemäärällä (-2,661 vs. -5,860; $p = 0,018$) ja FACT-P kokonaispistemäärällä (-3,880 vs. -7,651 $p = 0,006$), mutta julkaistuja pienimpiä merkittäviä eroja (*minimally important differences*) ei saavutettu. On niukasti todisteita siitä, että elämänlaadun heikkenemisen viivästyminen jatkuu hoitojakson jälkeen.

Kivunlievitys

Faasin III ALSYMPCA-tutkimuksen tulokset osoittivat positiivisen vaikutuksen luukipuun, mitattuna ajassa, joka kului ennen kivunlievityksenä annettua ulkoista sädehoitoa (EBRT) ja koska harvemmat potilaat ilmoittivat luukivun häiritseväksi Xofigo-ryhmässä.

Sytotoksisten valmisteiden käyttö hoidon jälkeen

Suhteessa 2:1 satunnaistetun ALSYMPCA-tutkimuksen kuluessa 93 (15,5 %) Xofigo-ryhmän potilaista ja 54 (17,9 %) lumeryhmän potilaista sai sytotoksista kemoterapiaa vaihtelevina aikoina viimeisen hoidon jälkeen. Hematologisissa laboratorioarvoissa ei ollut ilmeisiä eroja näiden kahden ryhmän välillä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xofigo-valmisteiden käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa eturauhassyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Yleinen johdanto

Farmakokineettiset, biojakautumiseen liittyvät ja dosimetriatiedot on saatu kolmesta faasin I tutkimuksesta. Farmakokineettiset tiedot kerättiin 25 potilaalta, joiden annosten aktiivisuudet vaihtelivat välillä 51-276 kBq/kg. Farmakokineettiset, biojakautumiseen liittyvät ja dosimetriatiedot kerättiin 6 potilaalta, jotka saivat 110 kBq/kg aktiivisuusannoksen kahdesti 6 viikon välein, ja 10 potilaalta, joiden annoksen aktiivisuus oli 55, 110 tai 221 kBq/kg.

Imeytyminen

Xofigo annetaan injektiona laskimoon ja siten sen biologinen hyötyosuus on 100 %

Jakautuminen ja kertyminen elimiin

Laskimoon annetun injektion jälkeen radium-223 eliminoituu verestä nopeasti ja kiinnittyy ensisijaisesti luustoon ja luustometastaaseihin tai erittyy suoleen.

Viidentoista minuutin kuluttua injektioista 20 % injisoidusta aktiivisuudesta oli jäljellä veressä. 4 tunnin kuluttua injektioista noin 4 % injisoidusta aktiivisuudesta oli jäljellä veressä. Se laski alle 1 %:iin, kun injektioista oli kulunut 24 tuntia. Jakautumistilavuus oli suurempi kuin veritilavuus, mikä osoittaa jakautumista perifeerisiin tiloihin.

10 minuuttia injektion jälkeen aktiivisuutta havaittiin luustossa ja suolessa. Kun injektioista oli kulunut 4 tuntia, radioaktiivisen annoksen keskimääräinen pitoisuus luustossa oli noin 61 % ja suolessa 49 %.

Merkittävää kertymää ei havaittu muissa elimissä, esimerkiksi sydämessä, maksassa, munuaisissa, virtsarakossa ja pernassa, 4 tunnin kuluttua injektioista.

Biotransformaatio

Radium-223 on isotooppi, joka hajoaa eikä metaboloitu.

Eliminaatio

Erittyminen ulosteeseen on tärkein poistumistie elimistöstä. Noin 5 % erittyy virtsaan, eikä erittymisestä sappeen ole todisteita.

7 vuorokautta injektion jälkeen tehdyt koko elimistön mittaukset osoittavat, että 76 % annetun annoksen aktiivisuudesta erittyi elimistöstä (hajoaminen huomioitu). Radium-223-dikloridin eliminaation nopeuteen maha-suolikanavasta vaikuttaa ruoansulatuskanavan sisällön läpikulkuajan suuri vaihtelevuus väestössä; suolen normaali tyhjentyminen vaihtelee välillä kerran päivässä - kerran viikossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Radium-223-dikloridin farmakokinetiikka oli tutkitulla aktiivisuusalueella (51-276 kBq/kg) lineaarinen.

Pediatriset potilaat

Xofigo-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Rotilla tehdyissä kerta- ja toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa pääasialliset löydökset olivat vähentynyt painon nousu, hematologiset muutokset, alentunut seerumin alkalinen fosfaasi ja mikroskooppiset löydökset luuytimessä (hematopoieettisten solujen ehtyminen, fibroosi), pernassa (toissijainen ekstramedullaarinen hematopoiesi) ja luustossa (osteosyyttien, osteoblastien, osteoklastien ehtyminen, side- ja luukudoksen leesiot, kasvulevyn/kasvulinjan häiriintyminen/hajoaminen). Nämä löydökset liittyivät säteilystä johtuviin hematopoiesin heikkenemiseen ja osteogeneesin vähenemiseen. Pienin annosaktiivisuus, jolla niitä esiintyi, oli 22 kBq/painokilo (0,4 kertaa kliinisesti suositeltu annos).

Koirilla hematologisia muutoksia havaittiin alkaen pienimmästä 55 kBq/kg:n annosaktiivisuudesta, joka on kliinisesti suositeltu annos. Annosta rajoittavaa myelotoksisuutta havaittiin koirilla yhden antokerran jälkeen, kun annettiin 497 kBq radium-223-dikloridia/painokilo (9 kertaa kliinisesti suositeltu annosaktiivisuus).

Toistuvan kliinisesti suositellun annosaktiivisuuden 55 kBq/painokilo (joka neljäs viikko kuuden kuukauden ajan) jälkeen kahdelle koiralle kehittyi dislokoitumattomia lantion murtumia. Koska hoitoa saaneiden eläinten muilla luuston aluilla osteolyysia esiintyi trabekulaarisessa luussa vaihtelevassa määrin, osteolyysiin liittyvää spontaania murtumaa ei voida sulkea pois. Näiden löydösten kliininen merkitsevyys on tuntematon.

Verkkokalvon irtoamia havaittiin koirilla sen jälkeen, kun niille oli annettu kerralla injektiona 166 ja 497 kBq:n annosaktiivisuudet painokiloa kohti (3 ja 9 kertaa suositeltu annos), mutta ei sen jälkeen, kun niille annettiin toistuva 55 kBq:n aktiivisuus /painokilo yhden kerran 4 viikossa 6 kuukauden ajan. Verkkokalvon irtautumisen tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta kirjallisuudesta löytyvät tiedot viittaavat siihen, että radium kertyy erityisesti koiran silmän *tapetum lucidum* -kalvoon. Koska ihmisillä ei ole *tapetum lucidum* -kalvoa, näiden löydösten kliininen merkitys ihmisten kannalta on epäselvä. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yhtään verkkokalvon irtoamistapausta ihmisillä.

Elimissä, jotka osallistuvat radium-223-dikloridin erittämiseen, ei havaittu histologisia muutoksia.

Osteosarkoomia, jotka ovat luustoon etsiytyvien radionuklideiden tunnettu vaikutus, havaittiin kliinisesti relevanteilla annoksilla rotissa 7-12 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Osteosarkoomia ei havaittu koirilla tehdyissä tutkimuksissa. Osteosarkoomatapauksia ei ole raportoitu Xofigo-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Potilaiden riskiä saada osteosarkoomia radium-223-altistuksen myötä ei tällä hetkellä tiedetä. Muiden neoplastisten muutosten kuin osteosarkoomien esiintymistä raportoitiin myös pitemmän jakson (12-15 kuukautta) toksisuustutkimuksissa rotilla (ks. kohta 4.8).

Alkiotoksisuus / Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Yleisesti ottaen radionuklidit saavat aikaan lisääntymiseen ja kehitykseen liittyviä vaikutuksia.

Hyvin pieni määrä epänormaaleja spermatoosyyttejä havaittiin urosrottien kivesten joissakin siementiehyissä sen jälkeen, kun niille oli annettu yhdellä kerralla ≥ 2270 kBq radium 223-dikloridia painokiloa kohti (≥ 41 -kertaisesti kliinisesti suositeltu aktiivisuus). Kivekset vaikuttivat muutoin toimivan normaalisti ja lisäkiveksissä havaittiin normaali määrä spermatoosyyttejä. Kohdun polyyppejä (endometriaalinen strooma) havaittiin naarasrotilla sen jälkeen, kun niille oli annettu yhdellä kerralla tai toistuvasti ≥ 359 kBq radium-223-dikloridia painokiloa kohti ($\geq 6,5$ -kertaisesti kliinisesti suositeltu aktiivisuus).

Koska radium-223 jakautuu pääasiassa luuhun, miehen sukupuolirauhasiin kohdistuvien haittavaikutusten mahdollinen riski kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla syöpäpotilailla on hyvin alhainen, mutta sitä ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.6).

Genotoksisuus / karsinogeenisuus

Xofigo-valmisteeseen genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Yleensä radionuklideita pidetään genotoksisina ja karsinogeenisinä.

Farmakologinen turvallisuus

Elintärkeissä elinjärjestelmissä, ts. sydän ja verisuonet (koira), hengityselimet tai keskushermosto (rotta), ei havaittu merkittäviä vaikutuksia sen jälkeen, kun oli annettu kerta-annos aktiivisuuksia 497-1100 kBq painokiloa kohti (9 [koira] - 20 [rotta] kertaa kliinisesti suositeltu aktiivisuus).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Vetykloridihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

28 vuorokautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Xofigo-valmisteeseen säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia aineita koskevia kansallisia määräyksiä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Väritön, tyyppin I lasista valmistettu injektioampulli, joka on suljettu harmaalla bromobutyyl-kumistulpalla, jossa etyleeni-tetrafluoroetyleeni (EFTE) kelmupäällyste, ja alumiinivälikappaleella ja joka sisältää 6 ml injektioainetta, liuosta.

Injektioampulli säilytetään lyijyastiasissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varoitukset

Radioaktiivisia aineita saavat ottaa vastaan, käyttää ja antaa vain valtuutetut henkilöt tähän tarkoitukseen varatuissa klinisissä tiloissa. Radioaktiivisten aineiden vastaanotossa, säilytyksessä, käytössä, kuljettamisessa ja hävittämisessä on noudatettava asianomaisen kansallisen viranomaislaitoksen antamia määräyksiä ja/ tai asianmukaisia lupia.

Xofigo-valmistetta on käsiteltävä säteilyturvallisuuden ja farmaseuttisten laatuvaatimusten edellyttämällä tavalla. Asianmukaisia aseptisiä varotoimia on noudatettava.

Säteilysuojaus

Xofigo-valmisteen radioaktiivisuuden mittaaminen ja kontaminaatioiden havaitseminen tavanomaisilla välineillä on mahdollista radium-223:n ja sen tytärnuklidien hajoamiseen liittyvän gammasäteilyn ansiosta.

Radioaktiivisten aineiden antamisesta aiheutuu mahdollisesti muihin ihmisiin kohdistuvia ulkoisia säteilyriskejä tai elimistön nesteiden (virtsa, ulosteet, oksennus) roiskumisen aiheuttaman kontaminaation riskejä. Säteilyltä on siksi suojauduttava paikallisten ja kansallisten säteilyturvallisuusmääräysten mukaisesti. Huolellisuutta on noudatettava käsiteltäessä materiaaleja, jotka ovat kosketuksissa elimistön nesteiden kanssa (esim. vuodevaatteet). Vaikka radium-223 lähettää ennen kaikkea alfasäteilyä, gamma- ja beetasäteily liitetään radium-223:n ja sen radioaktiivisten tytärisotooppien hajoamiseen. Potilasannosten käsittelyyn liittyvä ulkoinen säteilyaltistus on huomattavasti alhaisempi verrattuna muihin terapeuttisiin radiofarmaseuttisiin lääkevalmisteisiin, sillä annettu radioaktiivisuus on yleensä alle 8 MBq. Jotta säteilyaltistus jäisi mahdollisimman pieneksi, on suositeltavaa - sen lisäksi että noudatetaan ALARA ("As Low As Reasonably Achievable") -periaatetta eli oleskella mahdollisimman vähän säteilyalueilla, pysytellä mahdollisimman kaukana säteilylähteistä ja käyttää riittävää suojautusta.

Käyttämätöntä lääkevalmistetta tai jätettä on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Xofigo-valmisteen valmistelun tai antamisen yhteydessä käytettyjä materiaaleja on käsiteltävä kuten radioaktiivista jätettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/873/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13. marraskuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11. DOSIMETRIA

Absorboitunut säteilyannos laskettiin kliinisten biodistributiotietojen perusteella. Absorboituneiden annosten laskelmat tehtiin OLINDA/EXM-ohjelmistolla (**Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling**). Tämä ohjelmisto perustuu Medical Internal Radiation Dose (MIRD) -algoritmiin, jota käytetään laajalti beeta- ja gammasäteilyä lähettäviin radionuklidien laskentaan. Ensisijaisesti alfasäteilyä lähettävän radium-223:a varten lisäoletuksia tehtiin suolen, punaisen luuytimen ja luu-/osteogeenisten solujen osalta, jotta saataisiin parhaat mahdolliset absorboituneen annoksen laskelmat Xofigo-valmisteelle, ottaen huomioon sen havaitun biodistributiion ja erityispiirteet (ks. Taulukko 4).

Taulukko 4: Laskettu elimiin absorboitunut säteilyannos

Kohde-elin	Alfa-säteily ¹ (Gy/MBq)	Beeta-säteily (Gy/MBq)	Gamma-säteily (Gy/MBq)	Kokonaisannos (Gy/MBq)	Variaatio-kerroin (%)
Lisämunuaiset	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Aivot	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Rinnat	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Sappirakon seinämä	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI:n ² seinämä	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Ohutsuolen seinämä	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Mahalaukun seinämä	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI:n ³ seinämä	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Sydämen seinämä	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Munuaiset	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Maksa	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Keuhkot	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Lihäs	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Munasarjat	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Haima	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Punainen luuydin	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogeeniset solut	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Iho	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Perna	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Kivekset	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Kateenkorva	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Kilpirauhanen	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Virtsarakon seinämä	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Kohtu	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Koko elimistö	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Koska suurimpaan osaan tutkitusta pehmytkudoksesta ei ollut kertynyt radium-223:a, alfasäteilyn osuus elimen kokonaisannoksesta on merkitty näiden elinten kohdalla nolaksi.

²LLI: paksusuolen alaosa (*lower large intestine*)

³ULI: paksusuolen yläosa (*upper large intestine*)

⁴Keuhkoihin absorboituneen annoksen arvio perustuu malliin, johon on yhdistetty kaikkien tutkittavien verestä saadut aika-aktiivisuustulokset

Xofigo-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa havaitut hematologiset haittavaikutukset ovat esiintyvyydeltään ja vaikeusasteeltaan paljon alhaisempia kuin mitä voisi odottaa laskettujen punaiseen luuytimeen absorboituneiden annosten perusteella. Tämä saattaa liittyä alfahiukkassäteilyn spatiaaliseen jakautumiseen, mikä johtaa punaiseen luuytimeen kohdistuvan säteilyannoksen epätasaisuuteen.

12. RADIOFARMASEUTTISTEN VALMISTEIDEN VALMISTUSOHJEET

Tämä lääkevalmiste pitää tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Xofigo on kirkas, väritön liuos. Älä käytä sitä, jos siinä on värimuutoksia, hiukkasia tai jos pakkaus on vioittunut.

Xofigo on käyttövalmis liuos, eikä sitä saa laimentaa tai sekoittaa mihinkään muihin liuoksiin.

Yksi injektiopullo on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten.

Potilaalle annettavan annoksen tilavuus lasketaan käyttäen seuraavia lukuja:

- potilaan paino (kg)
- annosmäärä (55 kBq/painokilo)
- valmisteen radioaktiivisuuspitoisuus (1100 kBq/ml) referenssipäivänä (ref. pvm). Referenssipäivä on merkitty injektiopulloon ja lyijyastian etikettiin.
- hajoamiskerroin (*decay correction*, DK- kerroin) radium-223:n fysikaalisen hajoamisen korjaamiseksi. Jokaisessa injektiopullossa on mukana (pakkausselosteen edellä) DK- kerrointaulukko.

Ruiskuun vedetyn potilasannoksen radioaktiivisuus varmistetaan mittaamalla se oikein kalibroidulla aktiivisuusmittarilla.

Potilaalle annettava kokonaistilavuus lasketaan seuraavasti:

$$\text{Annettava tilavuus (ml)} = \frac{\text{Paino (kg)} \times \text{aktiivisuus (55 kBq/painokilo)}}{\text{DK-kerroin} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norja

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LYIJYASTIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xofigo 1100 kBq/ml injektioneste, liuos
Radium Ra 223 dikloridi

2. VAIKUTTAVA AINE

Radium Ra 223 dikloridi

3. LUETTELO APUAINEISTA

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumsitraatti, natriumkloridi, kloorivetyhappo. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
6 ml
1100 kBq/ml klo 12 (CET) ref. pvm.: [PP/KK/VVVV]
6,6 MBq/inj.pullo klo 12 (CET) ref. pvm.: [PP/KK/VVVV]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN



8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytettävä kansallisten radioaktiivisia aineita koskevien määräysten mukaisesti.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

[Bayerin logo]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/873/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Xofigo 1100 kBq/ml injektioneste, liuos
Radium Ra 223 dikloridi
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6 ml
6,6 MBq/inj.pullo klo 12 (CET) ref. pvm.: [PP/KK/VVVV]

6. MUUTA



[Bayer logo]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xofigo 1100 kBq/ml injektioneste, liuos Radium Ra 223 dikloridi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny sen lääkärin puoleen, joka valvoo toimenpidettä.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xofigo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xofigo-valmistetta
3. Miten Xofigo-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xofigo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xofigo on ja mihin sitä käytetään

Tämä lääkevalmiste sisältää vaikuttavana aineena radium Ra 223 dikloridia (radium-223-dikloridia).

Xofigo-valmistetta käytetään aikuisilla pitkälle edenneen kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon. Tämä on eturauhasen (rauhanen miehen sukupuolielimissä) kasvain, joka ei vastaa miessukupuolihormoneja vähentävään hoitoon. Xofigo-valmistetta käytetään vain sellaisen taudin hoitoon, joka on levinnyt luustoon, mutta ei tietyvästi muihin sisäelimiin ja aiheuttaa oireita (esim. kipua).

Xofigo sisältää radioaktiivista radium-223-ainetta, joka jäljittelee luussa esiintyvän kalsiumin toimintaa. Kun lääkettä injisoidaan potilaaseen, radium-223 hakeutuu luun niihin kohtiin, mihin syöpä on levinnyt, ja säteilee lyhyen kantaman radioaktiivisuutta (alfahiukkasia), mikä tuhoaa ympäröiviä kasvainsoluja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xofigo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Xofigo-valmistetta

Tunnettua tilaa/sairauksia, jolloin Xofigo-valmistetta ei saa antaa, ei ole.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan Xofigo-valmistetta

- Xofigo-hoito voi johtaa verisolujen ja verihiutaleiden määrän vähenemiseen. **Sinulle tehdään verikokeita ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista annosta.** Näiden kokeiden tulosten perusteella lääkäri päättää, voidaanko hoito aloittaa, voidaanko sitä jatkaa vai pitääkö sitä siirtää eteenpäin tai lopettaa.
- Jos **luuytimesi tuottaa liian vähän punasoluja**, esimerkiksi koska olet saanut aiemmin kemoterapiaa (muuta lääkkeitä, joita käytetään tuhoamaan syöpäsoluja) ja/tai sädehoitoa, lääkäri hoitaa sinua erityistä varovaisuutta noudattaen suuremman riskin vuoksi.
- Jos kasvain on levinnyt luustoon laajasti, sinulla voi olla alentunut punasolujen tai verihiutaleiden määrä ja siksi lääkäri hoitaa sinua Xofigo-valmisteella tarkkaan seuraten.

- Rajoitetun tiedon perusteella ei verisolujen tuotannossa ole suurta eroa potilailla, jotka saavat kemoterapiaa Xofigo-hoidon jälkeen verrattuna potilaisiin, jotka eivät ole saaneet Xofigo-valmistetta.
- Jos sinulla on hoitamaton **selkäytimen kompressio** (selkäytimen hermojen puristustila, jonka aiheuttaja voi olla kasvain tai muu vaurio) tai jos pidetään todennäköisenä, että sinulle on kehittymässä sellainen), lääkäri hoitaa ensin tämän sairauden tavanomaiseen tapaan ennen Xofigo-hoidon aloittamista tai jatkamista.
- Jos sinulla ilmenee **luunmurtuma**, lääkäri hoitaa murtuneen luun ennen Xofigo-hoidon aloittamista tai jatkamista.
- Ei ole tietoja Xofigo-valmisteen käytöstä potilailla, joilla on **Crohnin tauti** (pitkäaikainen suoliston tulehdus) tai **haavainen paksusuolitulehdus** (pitkäaikainen paksusuolen tulehdus). Koska Xofigo erittyy ulosteeseen, se voi aiheuttaa akuutin suolistotulehduksen pahenemisen. Jos kärsit näistä tiloista, lääkäri harkitsee huolellisesti voidaanko sinua hoitaa Xofigo-valmisteella.
- Jos käytät tai olet käyttänyt bisfosfonaatteja tai olet saanut sädehoitoa ennen Xofigo-hoitoa, kerro tästä lääkärille. *Leuan osteonekroosin* (leuan luussa esiintyvä kuollut kudos, jota esiintyy lähinnä bisfosfonaateilla hoidetuilla potilailla) riskiä ei voida poissulkea (ks. kohta 4).
- Xofigo vaikuttaa osaltaan saamaasi pitkäaikaiseen kumulatiiviseen kokonaissäteilyaltistukseen. Pitkäaikaiset kumulatiiviset säteilyaltistukset voivat vaikuttaa syövän (erityisesti luusyöpä ja leukemia) sekä perinnöllisten poikkeavuuksien riskiin. Xofigo-valmisteen aiheuttamia syöpätapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa seuranta-aika on ollut kolme vuotta.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla ja nuorilla.

Muut lääkevalmisteet ja Xofigo

Yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole tehty.

Jos käytät kalsiumia, fosfaattia ja/tai D-vitamiinia, lääkäri harkitsee huolellisesti onko sinun tarpeen väliaikaisesti keskeyttää näiden valmisteiden käyttö, ennen kuin Xofigo-hoito aloitetaan.

Xofigo-valmisteen käytöstä samaan aikaan kemoterapian (muiden syöpäsolujen tuhoamiseen käytettävien lääkkeiden) kanssa ei ole tietoja.

Xofigo ja kemoterapia voivat yhdessä käytettyinä vähentää verisolujen ja verihiutaleiden määrää enemmän.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus ja imetys

Xofigo-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi naisille. Sitä ei saa antaa naisille, jotka ovat tai saattavat olla raskaana tai imettävät.

Raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

Jos olet sukupuoliyhteydessä naisen kanssa, joka voi tulla raskaaksi, teidän on syytä käyttää tehokkaita raskaudenehkäisy menetelmiä Xofigo-hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan Xofigo-hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

On mahdollinen riski, että Xofigo-valmisteesta lähtevä säteily vaikuttaa hedelmällisyyteen. Kysy lääkäriltä, mitä vaikutuksia sillä voi olla sinuun, varsinkin jos suunnittelet lasten hankkimista tulevaisuudessa.

Halutessasi voit kysyä neuvoa sperman pakastamisesta ennen hoitoa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Pidetään epätodennäköisenä, että Xofigo vaikuttaisi kykyysi ajaa tai käyttää koneita.

Xofigo sisältää natriumia.

Annetusta määrästä riippuen tämä lääke voi sisältää enintään 54 mg natriumia per annos. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

3. Miten Xofigo-valmistetta käytetään

Xofigo-valmisteen kaltaisten lääkkeiden käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä säätelevät tarkat lait. Xofigo-valmistetta käytetään vain erityisesti valvotuissa tiloissa. Tätä valmistetta käsittelevät ja antavat sinulle vain sellaiset henkilöt, jotka ovat saaneet koulutuksen ja pätevöityneet käyttämään sitä turvallisesti. Nämä henkilöt huolehtivat tämän valmisteen turvallisesta käytöstä ja kertovat sinulle, mitä toimenpiteitä he tekevät.

Sinulle annettava annos määräytyy painosi mukaan. Toimenpidettä valvova lääkäri laskee, kuinka paljon Xofigo-valmistetta sinulle kuuluu antaa.

Suosittelava annettava määrä on 55 kBq (Bq = becquerel, radioaktiivisuuden yksikkö) Xofigo-valmistetta painokiloa kohti.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vaikka olisit yli 65-vuotias tai jos sinulla on heikko munuaisten tai maksan toiminta.

Xofigo-valmisteen antaminen ja toimenpiteen suorittaminen

Xofigo injisoidaan hitaasti neulalla laskimoon (laskimonsisäisesti). Terveystieteiden ammattilainen huuhtelee laskimonsisäisen veritien tai kanyylin suolaliuoksella ennen injeksiota ja sen jälkeen.

Toimenpiteen kesto

- Xofigo-valmiste annetaan 4 viikon välein yhteensä 6 injeksiota.
- Tietoa Xofigo-hoidon tehosta ja turvallisuudesta yli 6 injektion jälkeen ei ole olemassa.

Xofigo-valmisteen annostelun jälkeen

- Huolellisuutta on noudatettava käsiteltäessä materiaaleja (esim. vuodevaatteet), jotka ovat kosketuksissa kehonesteiden (kuten virtsa, ulosteet ja oksennukset) kanssa. Xofigo erittyy pääasiassa ulosteeseen. Lääkäri kertoo sinulle, mikäli sinun on noudatettava erityisiä varotoimia tämän lääkkeen saamisen jälkeen. Jos sinulla on kysymyksiä, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos sinulle on annettu enemmän Xofigo-valmistetta kuin pitäisi

Yliannostus on epätodennäköinen.

Vahingossa sattuneen yliannostuksen tapauksessa lääkäri aloittaa asianmukaisen tukihoidon ja tarkistaa, onko verisolujesi määrässä tapahtunut muutoksia tai onko sinulla ruoansulatuselimistön oireita (esim. ripuli, pahoinvointi [kuvotus], oksentelu).

Jos sinulla on kysymyksiä Xofigo-valmisteen käytöstä, käänny toimenpiteitä valvovan lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimmat haittavaikutukset Xofigo-valmistetta saaneilla potilailla olivat

- **verihituleiden lukumäärän väheneminen veressä** (trombosytopenia)
- **neutrofiilien, tiettytyyppisten valkosolujen, lukumäärän väheneminen veressä** (neutropenia, mikä voi suurentaa infektioriskiä).

Lääkärin on määrättävä sinut verikokeisiin ennen hoitoa ja jokaisen injektion jälkeen, sillä hänen on tarkastettava veressäsi olevien verisolujen ja verihituleiden määrä (ks. myös kohta "Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Xofigo-valmistetta").

Ota yhteys lääkäriin välittömästi, jos huomaat seuraavia oireita, sillä ne voivat olla merkkejä trombosytopeniasta tai neutropeniasta (ks. yllä):

- **epätavallisia mustelmia**
- jonkin vamman jälkeen enemmän **verenvuotoa** kuin tavallisesti
- **kuume**
- tai jos saat helposti **infektioita**.

Yleisimpiä haittavaikutuksia (hyvin yleinen [voi esiintyä yli yhdellä ihmisellä 10:stä]) Xofigoa saavilla potilailla ovat:

- **ripuli, pahoinvointi (kuvotus), oksentelu ja trombosytopenia (verihiutaleiden lukumäärän väheneminen veressä).**

Kuivumisriski: kerro lääkärille, jos sinulla on jokin seuraavista kuivumisen oireista: huimaus, lisääntynyt jano, vähentynyt virtsaaminen tai kuiva iho. On tärkeää välttää kuivumista juomalla runsaasti nesteitä.

Muut mahdolliset haittavaikutukset on lueteltu alla esiintymistodennäköisyytensä perusteella:

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- valkosolujen lukumäärän vähäisyys (leukopenia)
- neutrofiilien, tietyntyyppisten valkosolujen, lukumäärän vähäisyys (neutropenia, voi lisätä infektoriskiä)
- puna- ja valkosolujen ja verihiutaleiden lukumäärän vähäisyys (pansytopenia)
- pistospaikan reaktiot (esim. ihon punoitus (eryteema), kipu ja turvotus).

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- tietyntyyppisten valkosolujen lukumäärän vähäisyys (lymfopenia).

Xofigo vaikuttaa osaltaan saamaasi pitkäaikaiseen kumulatiiviseen kokonaissäteilyaltistukseen. Pitkäaikaiset kumulatiiviset säteilyaltistukset voivat vaikuttaa syövän (erityisesti luusyöpä ja leukemia) sekä perinnöllisten poikkeavuuksien kehittymisen riskiin. Xofigo-valmisteen aiheuttamia syöpätapauksia ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, joissa seuranta-aika on ollut kolme vuotta.

Jos sinulla on leuan kipua, turvotusta tai tunnottomuutta, painontunnetta leuassa tai kuin hammas olisi irtoamassa, ota yhteyttä lääkäriin. Xofigo-valmistetta saavilla potilailla on esiintynyt *leuan osteonekroositapauksia* (kuollutta kudosta leukaluussa, jota pääasiassa esiintyy potilailla, joita hoidetaan bisfosfonaateilla). Kaikki nämä tapaukset on havaittu potilailla, jos ovat saaneet bisfosfonaattia ennen Xofigo-hoitoa tai samanaikaisesti Xofigo-hoidon kanssa, tai kemoterapiaa ennen Xofigo-hoitoa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xofigo-valmisteen säilyttäminen

Sinun ei tarvitse itse säilyttää tätä lääkettä. Henkilökunta huolehtii tämän lääkevalmisteen säilyttämisestä asianmukaisissa tiloissa. Radioaktiivisten aineiden säilytyksessä on noudatettava radioaktiivisia aineita koskevia kansallisia säädöksiä.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain erikoistuneelle henkilökunnalle.

Älä käytä Xofigo-valmistetta injektio-pullossa ja lyijyastiassa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Xofigo-valmistetta ei saa käyttää, jos siinä havaitaan värimuutoksia, hiukkasia tai jos pakkaus on vioittunut.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xofigo sisältää

- **Vaikuttava aine** on: radium Ra 223 dikloridi (radium–223-dikloridi).

Yksi millilitra liuosta sisältää 1100 kBq radium-223-dikloridia, mikä vastaa 0,58 ng:ta radium-223:a referenssipäivänä.

Kukin injektioipullo sisältää 6 ml liuosta (6600 kBq radium-223-dikloridia referenssipäivänä).

- **Muut aineet** ovat: injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumsitraatti, natriumkloridi ja kloorivetyhappo (ks. lisätietoja natriumista kohdan 2 lopusta).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xofigo on kirkas ja väritön injektioneste. Se toimitetaan harmaalla bromobutyyli-kumitulpalla, jossa kelmupäällyste, ja alumiiniitivistellä suljetussa lasisessa injektioipullossa. Injektioipullo sisältää 6 ml liuosta. Injektioipullo säilytetään lyijyastiassa.

Myyntiluvan haltija:

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel.:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0)118 206 3000

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Xofigo-valmisteen täydellinen valmisteyhteenveto on pakkausselosteen irtirepäistävänä liitteenä. Sen tarkoitus on antaa hoitoalan ammattilaisille muuta tieteellistä ja käytännöllistä tietoa tämän radiofarmaseuttisen tuotteen antamisesta ja käytöstä.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt radium-223-dikloridia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltija on toimittanut laajan kliinisiin tutkimuksiin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen käyttöön perustuvan arvion Xofigo-valmisteen mahdollisesta osuudesta dehydraatioon. Vaikka tulokset eivät vahvista suoraa kausaalista korrelaatiota, on mahdollisen kuivumisen ja pitkittyneen oksentelun ja ripulin yhteys hyvin kuvattu. Tämän seurauksena valmisteyhteenvedon kohta 4.4 päivitetään varoituksella kuivumisriskistä.

PRAC piti arvioimansa tiedon perusteella muutoksia Radium-223-dikloridin valmistetietoihin perusteltuina.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Radium-223-dikloridia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että radium-223-dikloridia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.