

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Xofigo 1100 kBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

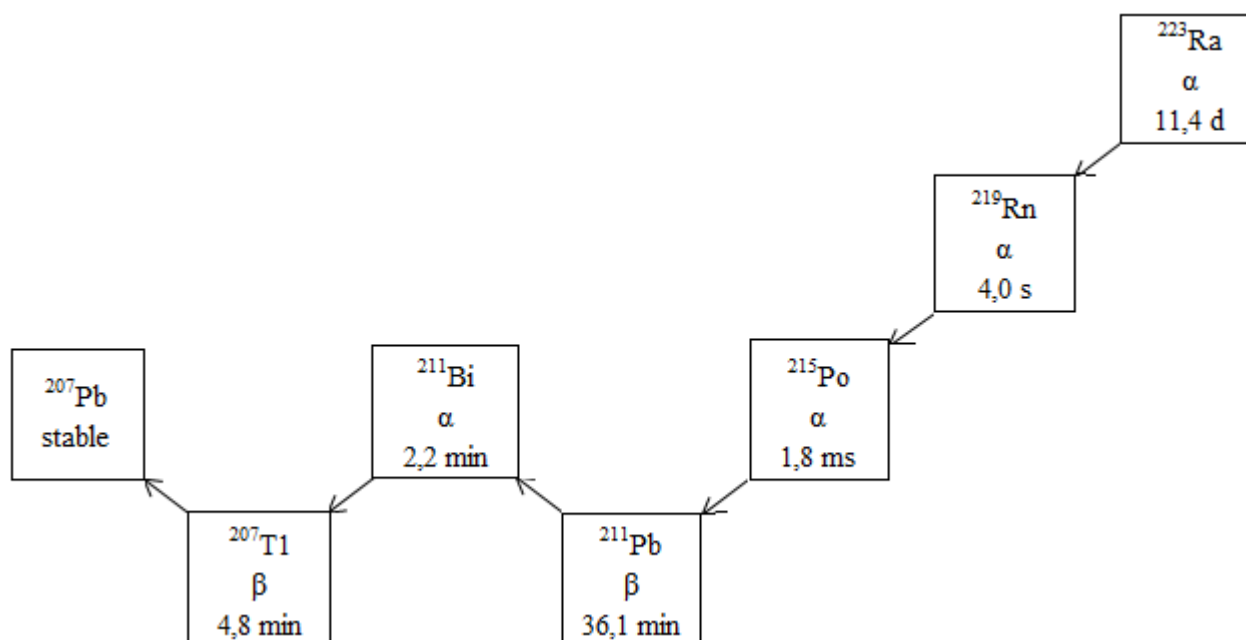
Hver ml oppløsning inneholder 1100 kBq radium ( $^{223}\text{Ra}$ ) diklorid (radium-223-diklorid), tilsvarende 0,58 ng radium-223 ved referansedato. Radium foreligger i oppløsningen som et fritt ion.

Hvert hetteglass inneholder 6 ml oppløsning (6,6 MBq radium-223-diklorid ved referansedato).

Radium-223 er en alfaemitter med en halveringstid på 11,4 dager. Den spesifikke aktiviteten til radium-223 er 1,9 MBq/ng.

Radium-223 brytes ned til bly-207 gjennom seks faser og skjer via kortlivede datterprodukter. Dette er forbundet med flere alfa-, beta- og gammaemisjoner med forskjellige energier og sannsynligheter for emisjon. Andelen av energi som emitteres fra radium-223 og dets datterprodukter som alfapartikler er 95,3 % (energiområde 5,0–7,5 MeV). Andelen som emitteres som betapartikler er 3,6 % (gjennomsnittlige energier er 0,445 MeV og 0,492 MeV), og andelen som emitteres som gammastråling er 1,1 % (energiområde 0,01–1,27 MeV).

**Figur 1: Nedbrytningskjede for radium-223 med fysiske halveringstider og nedbrytningsmekanisme:**



### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml oppløsning inneholder 0,194 mmol (tilsvarende 4,5 mg) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs isoton oppløsning med pH mellom 6,0 og 8,0.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Xofigo er indisert for behandling av voksne med kastrasjonsresistent prostatakreft med symptomgivende benmetastaser og ingen kjente viscerale metastaser.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Xofigo skal kun administreres av personer som er autorisert til å håndtere radiofarmaka i dedikerte kliniske omgivelser (se pkt. 6.6) og etter at pasienten er vurdert av en kvalifisert lege.

##### Dosering

Doseregimet for Xofigo er en aktivitet på 55 kBq per kg kroppsvekt, gitt som 6 injeksjoner med intervaller på 4 uker.

Sikkerhet og effekt av Xofigo utover 6 injeksjoner har ikke blitt undersøkt.

Se pkt. 12 for detaljer om beregning av volum som skal administreres.

##### *Eldre*

Samlet sett ble det ikke sett forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom eldre ( $\geq 65$  år) og yngre pasienter ( $< 65$  år) i fase III-studien.

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av Xofigo er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Ettersom radium-223 verken metaboliseres av leveren eller elimineres via galle, forventes det ikke at nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken til radium-223-diklorid.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

I den kliniske fase III-studien ble det ikke sett noen relevante forskjeller i sikkerhet eller effekt mellom pasienter med lett (kreatininclearance [CLCR]: 50–80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og normal nyrefunksjon. Begrensede data er tilgjengelig for pasienter med moderat (CLCR: 30–50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Ingen data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig (CLCR  $< 30$  ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

Ettersom utskillelse i urin er minimal og den viktigste eliminasjonsveien er via feces, forventes det imidlertid ikke at nedsatt nyrefunksjon vil påvirke farmakokinetikken til radium-223-diklorid.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Xofigo hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt undersøkt. Det er ikke relevant å bruke dette legemidlet i den pediatrike populasjonen for indikasjonen prostatakreft.

##### Administrasjonsmåte

Xofigo er til intravenøs bruk. Det må administreres som langsom injeksjon (vanligvis opptil 1 minutt).

Den intravenøse slangen eller kanylen må skylles med isoton natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske før og etter injeksjon av Xofigo.

For ytterligere instruksjoner vedrørende bruken av dette legemidlet, se pkt. 6.6 og 12.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Det er ingen kjente kontraindikasjoner for bruk av Xofigo.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Benmargssuppresjon

Benmargssuppresjon, spesielt trombocytopeni, nøytropeni, leukopeni og pancytopeni, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Xofigo (se pkt. 4.8).

Det må derfor utføres en hematologisk vurdering av pasienter ved baseline og før hver dose av Xofigo. Før første administrering skal det absolutte nøytrofiltallet (ANC) være  $\geq 1,5 \times 10^9$ /liter, platetallet  $\geq 100 \times 10^9$ /liter og hemoglobin  $\geq 10,0$  g/dl. Før påfølgende administreringer skal ANC være  $\geq 1,0 \times 10^9$ /liter og platetallet  $\geq 50 \times 10^9$ /liter. I tilfeller der det ikke er noen bedring i disse verdiene innen 6 uker etter siste administrering av Xofigo selv om standardbehandling er mottatt, skal videre behandling med Xofigo kun fortsettes etter en grundig vurdering av nytte/risiko.

Pasienter med holdepunkter for reduserte benmargsreserver, for eksempel etter tidligere cytotoxisk kjemoterapi og/eller strålebehandling (EBRT) eller pasienter med prostatakraft med fremskreden diffus infiltrasjon i skjelettet (EOD4; "superscan"), skal behandles med forsiktighet. En økt insidens av hematologiske bivirkninger som nøytropeni og trombocytopeni ble sett hos disse pasientene under fase III-studien (se pkt. 4.8).

Effekt og sikkerhet av cytotoxisk kjemoterapi etter behandling med Xofigo er ikke fastslått. Begrensede tilgjengelige data indikerer at pasienter som fikk kjemoterapi etter Xofigo hadde en tilsvarende hematologisk profil sammenlignet med pasienter som fikk kjemoterapi etter placebo (se også pkt. 5.1).

#### Crohns sykdom og ulcerøs kolitt

Sikkerhet og effekt av Xofigo hos pasienter med Crohns sykdom og med ulcerøs kolitt har ikke blitt undersøkt. På grunn av utskillelse av Xofigo via feces, kan stråling føre til forverring av akutt inflammatorisk tarmsykdom. Xofigo skal kun administreres etter en grundig vurdering av nytte/risiko hos pasienter med akutt inflammatorisk tarmsykdom.

#### Ryggradskompresjon

Hos pasienter med ubehandlet truende eller etablert ryggradskompresjon skal standard behandling i henhold til klinisk indikasjon fullføres før behandling med Xofigo startes opp eller gjenopptas.

#### Benfrakturer

Hos pasienter med benfrakturer skal ortopedisk stabilisering av frakturene utføres før behandling med Xofigo startes opp eller gjenopptas.

### Osteonekrose i kjeven

En økt risiko for utvikling av osteonekrose i kjeven kan ikke utelukkes hos pasienter behandlet med bisfosfonater og Xofigo. I fase III-studien ble tilfeller av osteonekrose i kjeven rapportert hos 0,67 % av pasientene (4/600) i Xofigo-armen sammenlignet med 0,33 % av pasientene (1/301) i placeboarmen. Alle pasienter med osteonekrose i kjeven var imidlertid også eksponert for tidligere eller samtidig behandling med bisfosfonater (for eksempel zoledronsyre) og tidligere kjemoterapi (for eksempel docetaxel).

### Sekundære maligne neoplasmer

Xofigo bidrar til pasientens totale kumulative strålingseksponering over tid. Kumulativ strålingseksponering over tid kan derfor være forbundet med økt risiko for kreft og arvelige defekter. Spesielt kan risiko for osteosarkom, myelodysplastisk syndrom og leukemier være økt. Ingen tilfeller av kreft induisert av Xofigo er rapportert i kliniske studier ved oppfølging i opptil tre år.

### Gastrointestinal toksisitet

Xofigo øker forekomsten av diaré, kvalme og oppkast (se pkt. 4.8), og dette kan føre til dehydrering. Pasienters perorale inntak og væskestatus skal følges nøye. Pasienter bør oppfordres til å søke medisinsk råd dersom de får alvorlig eller vedvarende diaré, kvalme, oppkast. Pasienter som får tegn eller symptomer på dehydrering eller hypovolemi skal behandles umiddelbart.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet kan inneholde opptil 2,35 mmol (54 mg) natrium per dose, avhengig av volumet som administreres. Må tas med i betraktningen hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen kliniske interaksjonsstudier er blitt utført.

Siden interaksjoner med kalsium og fosfat ikke kan utelukkes, bør det vurderes å avbryte tilskudd av disse substansene og/eller vitamin D noen dager før oppstart av behandling med Xofigo.

Samtidig bruk av kjemoterapi og Xofigo kan ha tilleggseffekter på benmargssuppresjon (se pkt. 4.4). Sikkerhet og effekt av samtidig bruk av kjemoterapi og Xofigo har ikke blitt fastslått.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Prevensjon hos menn

Det har ikke blitt utført reproduksjonsstudier på dyr med Xofigo.

På grunn av potensielle effekter på spermatogenese forbundet med stråling, skal menn anbefales å bruke sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling med Xofigo.

### Graviditet og amming

Xofigo er ikke indisert hos kvinner. Xofigo skal ikke brukes hos kvinner som er eller kan være gravide eller som ammer.

### Fertilitet

Det er ingen data fra mennesker vedrørende effekt av Xofigo på fertilitet.

Basert på studier på dyr, er det en potensiell risiko for at stråling fra Xofigo kan forårsake bivirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter bør be om råd om bevaring av sæd før behandling.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det finnes verken bevis på eller er forventet at Xofigo påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen til Xofigo er basert på data fra 600 pasienter behandlet med Xofigo i fase III-studien.

De **vanligst** observerte bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) hos pasienter som fikk Xofigo var diaré, kvalme, oppkast og trombocytopeni.

De **alvorligste** bivirkningene var trombocytopeni og nøytropeni (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

##### Bivirkninger i tabellform

Bivirkningene som ble sett med Xofigo er presentert i tabellen nedenfor (se tabell 1). De er klassifisert i henhold til organklasser. Den mest passende MedDRA-terminen brukes til å beskrive en viss reaksjon og dennes synonymer og relaterte tilstander.

Bivirkninger fra kliniske studier er klassifisert i henhold til hyppighet. Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ).

Innen hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med Xofigo**

Organklasser (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni	Nøytropeni, pancytopeni, leukopeni	Lymfopeni
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, oppkast, kvalme		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Reaksjoner på administrasjonsstedet	

##### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

###### *Trombocytopeni og nøytropeni*

Trombocytopeni (alle grader) forekom hos 11,5 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 5,6 % av pasienter som fikk placebo. Trombocytopeni grad 3 og 4 ble sett hos 6,3 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 2 % av pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4). Totalt sett var hyppigheten av trombocytopeni grad 3 og 4 lavere hos pasienter som ikke tidligere hadde fått docetaxel (2,8 % hos pasienter behandlet med Xofigo kontra 0,8 % hos pasienter som fikk placebo) sammenlignet med pasienter som tidligere hadde fått docetaxel (8,9 % hos pasienter behandlet med Xofigo kontra 2,9 % hos pasienter som fikk placebo). Hos pasienter med EOD4 ("superscan") ble trombocytopeni (alle grader) rapportert hos 19,6 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 6,7 % av pasienter som fikk placebo. Trombocytopeni grad 3 og 4 ble sett hos 5,9 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 6,7 % av pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

Nøytropeni (alle grader) ble rapportert hos 5 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 1 % av pasienter som fikk placebo. Nøytropeni grad 3 og 4 ble sett hos 2,2 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 0,7 % av pasienter som fikk placebo. Totalt sett var hyppigheten av nøytropeni grad 3 og 4 lavere hos pasienter som ikke tidligere hadde fått docetaxsel (0,8 % hos pasienter behandlet med Xofigo kontra 0,8 % hos pasienter som fikk placebo) sammenlignet med pasienter som tidligere hadde fått docetaxsel (3,2 % hos pasienter behandlet med Xofigo kontra 0,6 % hos pasienter som fikk placebo).

I en fase I-studie forekom nadirverdiene til nøytrofile og platetall ved 2 og 3 uker etter intravenøs administrering av en enkelt dose med Xofigo.

#### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

Reaksjoner på injeksjonsstedet grad 1 og 2, slik som erytem, smerte og hevelse ble rapportert hos 1,2 % av pasienter behandlet med Xofigo og hos 0 % av pasienter som fikk placebo.

#### *Sekundære maligne neoplasmer*

Xofigo bidrar til pasientens totale kumulative strålingseksponering over tid. Kumulativ strålingseksponering over tid kan være forbundet med økt risiko for kreft og arvelige defekter. Spesielt kan risiko for osteosarkom, myelodysplastisk syndrom og leukemier være økt.

Ingen tilfeller av kreft induisert av Xofigo er rapportert i kliniske studier ved oppfølging i opptil tre år.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidler kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av utilsiktet overdosering med Xofigo i kliniske studier.

Det er ingen spesifikk motgift. I tilfeller av en utilsiktet overdosering skal generelle støttende tiltak, inkludert overvåkning av potensiell hematologisk og gastrointestinal toksisitet, utføres.

Enkeltdoser med Xofigo med en aktivitet på opptil 276 kBq per kg kroppsvekt ble evaluert i en klinisk fase I-studie, og ingen dosebegrensende toksisiteter ble sett.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre terapeutiske radiofarmasøytiske midler, ATC-kode: V10XX03

#### Virkningsmekanisme

Xofigo er et terapeutisk alfapartikkelemitterende legemiddel.

Den aktive delen, radium-223 (som radium-223-diklorid) imiterer kalsium og retter seg selektivt mot skjelettet, spesielt områder med benmetastaser, ved å danne komplekser med benmineralet hydroksylapatitt. Alfaemitteres høye, lineære energioverføring (80 keV/ $\mu\text{m}$ ) fører til hyppige brudd i dobbeltrådet DNA i nærliggende tumorceller, hvilket resulterer i en potent cytotoxisk effekt. Ytterligere effekter på tumorens mikromiljø inkludert osteoblaster og osteoklaster, bidrar også til aktivitet *in vivo*. Alfapartikkelområdet fra radium-223 er mindre enn 100  $\mu\text{m}$  (mindre enn 10 cellediametere), hvilket minimerer skade på omkringliggende normalt vev.

## Farmakodynamiske effekter

Sammenlignet med placebo var det en signifikant forskjell i favør av Xofigo for alle fem serumbiomarkører for benomsetning som ble undersøkt i en randomisert fase II-studie (bendannelsesmarkører: alkalisk fosfatase [ALP] for ben, total ALP og prokollagen I N-propeptid [PINP], benresorpsjonsmarkører: C-terminal krysskoblet telopeptid av type I-kollagen / serum C-terminal krysskoblet telopeptid av type I-kollagen [S-CTX-I] og type I-kollagen krysskoblet C-telopeptid [ICTP]).

### *Kardioelektrofysiologi / QT-forlengelse*

Det er ikke sett signifikante effekter på QTc-forlengelse etter intravenøs injeksjon av Xofigo sammenlignet med placebo i en subgruppe med 29 pasienter i fase III-studien (ALSYMPCA).

## Klinisk effekt og sikkerhet

Den kliniske sikkerheten og effekten av Xofigo har blitt vurdert i en dobbeltblindet, randomisert, flerdose-, fase III-, multisenterstudie (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) hos pasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft med symptomatiske benmetastaser. Pasienter med viscerale metastaser og malign lymfadenopati som overskred 3 cm, ble utelukket.

Det primære effektendepunktet var total overlevelse. De viktigste sekundære endepunktene inkluderte tid til symptomatiske skjeletthendelser (SSE), tid til progresjon av total alkalisk fosfatase (ALP), tid til progresjon av prostataspesifikt antigen (PSA), respons av total ALP og normalisering av total ALP.

Ved den avsluttende datoen for den forhåndsplanlagte interimanalysen (bekreftende analyse) ble totalt 809 pasienter randomisert 2:1 til å motta Xofigo 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uke i 6 sykluser (N=541) pluss beste standardbehandling, eller matchende placebo pluss beste standardbehandling (N=268). Beste standardbehandling inkluderte for eksempel lokal, ekstern strålebehandling, bisfosfonater, kortikosteroider, antiandrogener, østrogener, estramustin eller ketokonazol.

En oppdatert, beskrivende analyse av sikkerhet og total overlevelse ble utført hos 921 randomiserte pasienter før implementering av "crossover" (dvs. å tilby pasienter i placebogruppen å få Xofigo-behandling).

Demografiske karakteristikk og sykdomskarakteristikk ved baseline (i interimanalysepopulasjonen) var tilsvarende for Xofigo- og placebogruppene og vises nedenfor for Xofigo:

- gjennomsnittsalderen til pasientene var 70 år (49–90 år).
- 87 % av de inkluderte pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0-1.
- 41 % mottok bisfosfonater.
- 42 % av pasientene hadde ikke mottatt docetaxel tidligere fordi dette ble ansett som uhensiktsmessig eller de ønsket ikke å ta docetaxel.
- 46 % av pasientene hadde ingen smerter eller WHO-skala 1 (asymptomatisk eller mildt symptomatisk) og 54 % hadde smerte tilsvarende WHO-skala 2-3.
- 16 % av pasientene hadde <6 benmetastaser, 44 % av pasientene hadde 6–20 benmetastaser, 40 % av pasientene hadde flere enn 20 benmetastaser eller "superscan".

I løpet av behandlingsperioden mottok 83 % av pasientene luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonister, og 21 % av pasientene mottok antiandrogener samtidig.

Resultatene fra både interimanalysen og den oppdaterte analysen avdekket at total overlevelse var signifikant lenger hos pasientene behandlet med Xofigo pluss beste standardbehandling sammenlignet med pasientene behandlet med placebo pluss beste standardbehandling (se tabell 2 og figur 2). En høyere forekomst av dødsfall som ikke var relatert til prostatakreft ble sett i placebogruppen (26/541, 4,8 % i Xofigo-armen sammenlignet med 23/268, 8,6 % i placeboarmen).



**Tabell 2: Overlevelsesresultater fra fase III-studien ALSYMPCA**

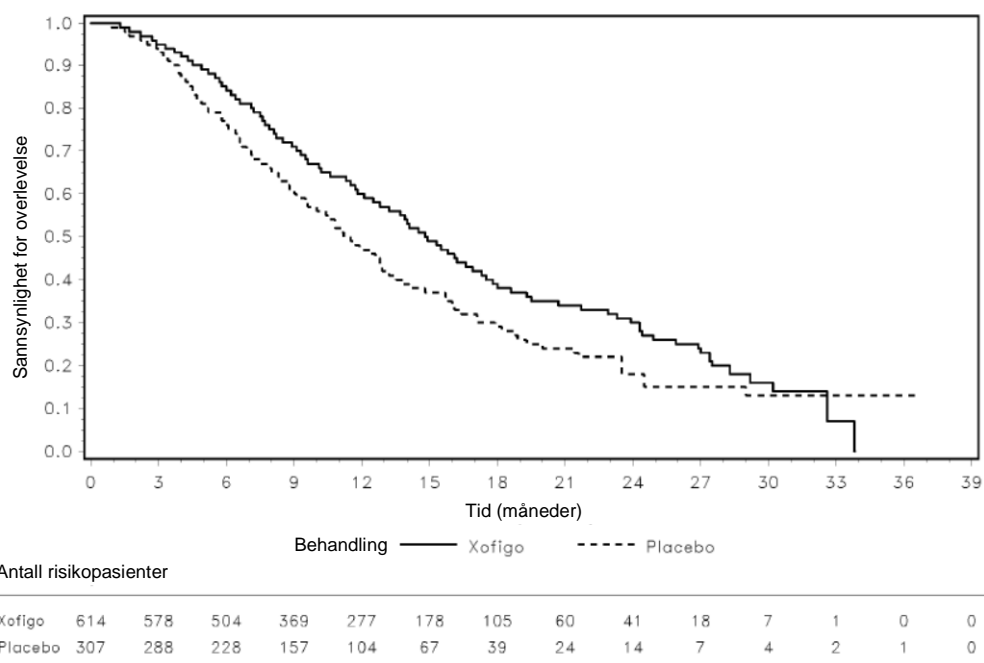
	<b>Xofigo</b>	<b>Placebo</b>
<b>Interimanalyse</b>	N = 541	N = 268
Antall (%) dødsfall	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Hasardratio <sup>b</sup> (95 % KI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-verdi <sup>a</sup> (2-sidet)	0,00185	
<b>Oppdatert analyse</b>	N = 614	N = 307
Antall (%) dødsfall	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Median total overlevelse (måneder) (95 % KI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Hasardratio <sup>b</sup> (95 % KI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

KI = konfidensintervall

<sup>a</sup> Fase III-studien ALSYMPCA ble stoppet med hensyn til effekt etter interimanalysen. Ettersom den oppdaterte analysen kun er gitt for beskrivende formål, er det ikke gitt noen p-verdi.

<sup>b</sup> Hasardratio (Xofigo over placebo) <1 i favør av Xofigo.

**Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (oppdatert analyse)**



Resultatene fra interimanalysen og den oppdaterte analysen viste også en signifikant forbedring i alle de viktigste sekundære endepunkter i Xofigo-armen sammenlignet med placeboarmen (se tabell 3). Data for tid til hendelse for ALP-progresjon ble støttet av statistisk signifikant fordel med hensyn på ALP-normalisering og ALP-responser ved uke 12.

**Tabell 3: Sekundære effektendepunkter fra fase III-studien ALSYMPCA (interimanalyse)**

		Insidens		Tid til hendelse-analyse (95 % KI)			p-verdi	
		[ant. (%) pasienter]		[median ant. mnd.]		Hasardratio		
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	<1 i favør av Xofigo		
Symptomatisk skjeletthendelse (SSE)	SSE kombinert endepunkt <sup>a</sup>	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–IE) <sup>b</sup>	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046	
	SSE-komponenter	Ekstern stråling for smertelindring	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–IE)	10,8 (7,9–IE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
		Ryggradskompresjon	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	IE	IE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
		Kirurgisk intervensjon	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	IE	IE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
		Benfrakturer	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	IE	IE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Total ALP-progresjon <sup>c</sup>		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	IE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	<0,00001	
PSA-progresjon <sup>d</sup>		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	

ALP = alkalisk fosfatase, KI = konfidensintervall, IE = ikke estimerbart, PSA = prostataspesifikt antigen, SSE = symptomatisk skjeletthendelse

a Definert som en forekomst av noe av det følgende: ekstern strålebehandling for å lindre smerte eller patologisk fraktur eller ryggradskompresjon eller tumorrelatert ortopedisk kirurgisk intervensjon.

b Ikke estimerbart på grunn av utilstrekkelige hendelser etter median

c Definert som  $\geq 25$  % økning sammenlignet med baseline/nadir.

d Definert som  $\geq 25$  % økning og en økning i absolutt verdi på  $\geq 2$  ng/ml sammenlignet med baseline/nadir.

#### Overlevelsesanalyse for undergrupper

Overlevelsesanalysen for undergrupper viste en konsistent overlevelsesfordel for behandling med Xofigo, uavhengig av total alkalisk fosfatase (ALP), bruk av bisfosfonater ved baseline og tidligere bruk av docetaxsel.

#### Livskvalitet

Helserelatert livskvalitet (HRQOL) ble vurdert i fase III-studien ALSYMPCA ved hjelp av spesifikke spørreundersøkelser: EQ-5D (generisk verktøy) og FACT-P (verktøy spesifikt for prostatakreft). Begge gruppene opplevde redusert livskvalitet. I forhold til placebo var reduksjonen i livskvalitet langsommere for Xofigo i behandlingsperioden målt ved EQ-5D "utility index score" (-0,040 kontra -0,109,  $p = 0,001$ ), EQ-5D selvrapportert "Visual Analogue health status score" (VAS) (-2,661 kontra -5,860,  $p = 0,018$ ) og FACT-P "total score" (-3,880 kontra -7,651,  $p = 0,006$ ), men nådde ikke det publiserte laveste nivå for viktige forskjeller. Det er begrensede holdepunkter for at forsinkelsen i reduksjon av HRQOL varer utover behandlingsperioden.

#### Smertelindring

Resultatene fra fase III-studien ALSYMPCA vedrørende tid til ekstern strålebehandling (EBRT) for smertelindring og det at færre pasienter rapporterte skjelettsmerter som en bivirkning i Xofigo-gruppen, indikerer positiv effekt på skjelettsmerter.

#### Etterfølgende behandling med cytotoksiske substanser

I løpet av den 2:1 randomiserte ALSYMPCA-studien fikk 93 (15,5 %) pasienter i Xofigo-gruppen og 54 (17,9 %) pasienter i placebogruppen cytotoksisk kjemoterapi ved varierende tidspunkt etter deres siste behandling. Ingen forskjeller i hematologiske laboratorieverdier var tydelige mellom de to gruppene.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xofigo i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved prostatakreft (ekskludert rabdomyosarkom) (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Generell introduksjon

Data vedrørende farmakokinetikk, biodistribusjon og dosimetri har blitt innhentet fra 3 fase I-studier. Farmakokinetiske data ble innhentet fra 25 pasienter ved aktiviteter i området 51–276 kBq/kg. Data vedrørende farmakokinetikk, biodistribusjon og dosimetri ble innhentet fra 6 pasienter ved en aktivitet på 110 kBq/kg gitt to ganger med 6 ukers mellomrom og fra 10 pasienter ved en aktivitet på 55, 110 eller 221 kBq/kg.

### Absorpsjon

Xofigo administreres som en intravenøs injeksjon og er derfor 100 % biotilgjengelig.

### Distribusjon og organopptak

Etter intravenøs injeksjon fjernes radium-223 raskt fra blodet og opptas primært i ben og benmetastaser eller utskilles i tarmen.

Femten minutter etter injeksjonen, var fortsatt ca. 20 % av den injiserte aktiviteten i blodet. Ved 4 timer var ca. 4 % av den injiserte aktiviteten igjen i blodet, og sank til mindre enn 1 % 24 timer etter injeksjon. Distribusjonsvolumet var høyere enn blodvolumet, noe som indikerer distribusjon til perifere rom.

10 minutter etter injeksjon ble det sett aktivitet i ben og tarm. Fire timer etter injeksjon var gjennomsnittlig prosentvise radioaktive dose i ben og tarm på henholdsvis ca. 61 % og 49 %.

Det ble ikke sett signifikant opptak i andre organer, slik som hjerte, lever, nyrer, urinblære og milt, 4 timer etter injeksjon.

### Biotransformasjon

Radium-223 er en isotop som brytes ned og metaboliseres ikke.

### Eliminasjon

Den viktigste eliminasjonsveien i kroppen er utskillelse via feces. Ca. 5 % utskilles via urinen, og det er ingen holdepunkter for utskillelse via lever eller galle.

Helkroppsmålinger 7 dager etter injeksjon (etter å ha korrigert for nedbrytning) indikerer at en median på 76 % av administrert aktivitet var utskilt fra kroppen. Eliminasjonshastigheten til radium-223-diklorid fra gastrointestinalkanalen påvirkes av den store variasjonen i tarmpassering på tvers av populasjonen med normalområde fra daglig til ukentlig avføring.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til radium-223-diklorid var lineær i aktivitetsområdet som ble undersøkt (51-276 kBq/kg).

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Xofigo har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

#### Systemisk toksisitet

I toksisitetsstudier med enkel eller gjentatt dosering hos rotte var hovedfunnene redusert økning av kroppsvekt, hematologiske endringer, redusert alkalisk fosfatase i serum og mikroskopifunn i benmargen (deplesjon av hematopoietiske celler, fibrose), milt (sekundær ekstramedullær hematopoiese) og ben (deplesjon av osteocytter, osteoblaster, osteoklaster, fibro-ossøse lesjoner, disrupsjon/disorganisasjon av fyse/vekstlinje). Disse funnene ble forbundet med strålingsindusert nedsatt hematopoiese og en reduksjon av osteogenese og startet ved den laveste aktiviteten på 22 kBq per kg kroppsvekt (0,4 ganger den klinisk anbefalte dosen).

Hos hund ble det sett hematologiske endringer fra den laveste aktiviteten på 55 kBq/kg, den klinisk anbefalte dosen. Dosebegrensende myelotoksisitet ble sett hos hund etter én enkel administrering på 497 kBq av radium-223-diklorid per kg kroppsvekt (9 ganger den klinisk anbefalte aktiviteten).

Etter gjentatt administrering av den klinisk anbefalte aktiviteten på 55 kBq per kg kroppsvekt én gang hver 4. uke i 6 måneder, utviklet to hunder udislokerte bekkenfrakturer. På grunn av varierende grad av osteolyse i trabekulært ben i andre benområder hos behandlede dyr, kan ikke spontan fraktur i forbindelse med osteolyse utelukkes. Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

Netthinneløsning ble sett hos hund etter én enkelt injeksjon av aktiviteter på 166 og 497 kBq per kg kroppsvekt (3 og 9 ganger den klinisk anbefalte dosen), men ikke etter gjentatt administrering av den klinisk anbefalte aktiviteten på 55 kBq per kg kroppsvekt én gang hver 4. uke i 6 måneder. Den nøyaktige mekanismen for induksjon av netthinneløsning er ukjent, men litteraturdata antyder at radium spesifikt tas opp i *tapetum lucidum* i hundens øyne. Siden mennesker ikke har *tapetum lucidum* er det usikkert om disse funnene er klinisk relevante for mennesker. Ingen tilfeller av netthinneløsning har blitt rapportert i kliniske studier.

Det ble ikke sett histologiske endringer i organer involvert i utskillelse av radium-223-diklorid.

Osteosarkomer, en kjent effekt av bensøkende radionuklider, ble sett ved klinisk relevante doser hos rotte 7–12 måneder etter behandlingsstart. Osteosarkomer ble ikke sett i studier med hund. Det har ikke blitt rapportert tilfeller av osteosarkomer i kliniske studier med Xofigo. Risikoen for at pasienter skal utvikle osteosarkomer ved eksponering for radium-223 er ukjent på gjeldende tidspunkt. Det ble også rapportert tilstedeværelsen av andre neoplastiske endringer enn osteosarkomer på lang sikt (12–15 måneder) i toksisitetsstudier med rotte (se pkt. 4.8).

#### Embryotoksisitet/reproduksjonstoksisitet

Det har ikke blitt utført studier vedrørende reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Vanligvis inducerer radionuklider effekter i forhold til reproduksjon og utvikling.

Det ble sett et minimalt antall unormale spermacytter i noen få seminiferøse tubuli i testiklene til hannrotter etter én enkel administrering av  $\geq 2270$  kBq/kg kroppsvekt radium-223-diklorid ( $\geq 41$  ganger den klinisk anbefalte aktiviteten). Testiklene så ellers ut til å fungere normalt, og bitestiklene avdekket et normalt innhold av spermacytter. Det ble sett uteruspolypper (endometrisk stroma) hos hunnrotter etter enkel eller gjentatt administrering av  $\geq 359$  kBq/kg kroppsvekt radium-223-diklorid ( $\geq 6,5$  ganger den klinisk anbefalte aktiviteten).

Siden radium-223 hovedsakelig distribueres til ben, er den potensielle risikoen for bivirkninger i mannlige gonader hos kreftpasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft svært lav, men kan ikke utelukkes (se pkt. 4.6).

## Gentoksisitet/karsinogenitet

Det har ikke blitt utført studier vedrørende det mutagene og karsinogene potensialet til Xofigo. Generelt sett anses radionuklider som gentoksiske og karsinogene.

## Sikkerhetsfarmakologi

Det ble ikke sett signifikante effekter på vitale organsystemer, dvs. kardiovaskulært system (hund), respirasjonssystemet eller sentralnervesystemet (rotte), etter administrering av enkeltdoser med aktiviteter på 497–1100 kBq per kg kroppsvekt (9 (hund) til 20 (rotte) ganger den klinisk anbefalte aktiviteten).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumsitrat  
Natriumklorid  
Saltsyre, fortynnet

### **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

28 dager.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevaring av Xofigo skal være i overensstemmelse med nasjonale retningslinjer for radioaktivt materiale.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Fargeløst hetteglass av glass type I med en grå brombutylgummipropp kledd med folie laget av etylen-tetrafluoretylen (E/TFE) og aluminiumsforsegling. Inneholder 6 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Hetteglasset oppbevares i en blykrukke.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Generelle advarsler

Radiofarmaka skal kun mottas, brukes og administreres av autoriserte personer i dedikerte kliniske omgivelser. Mottak, oppbevaring, bruk, overføring og kassering er underlagt retningslinjer og/eller relevante lisenser fra den kompetente myndighet.

Xofigo skal håndteres på en måte som oppfyller krav for både strålingssikkerhet og farmasøytisk kvalitet. Det må tas relevante aseptiske forholdsregler.

## Beskyttelse mot stråling

Gammastrålingen forbundet med nedbrytning av radium-223 og dets datterprodukter gjør det mulig å måle radioaktiviteten til Xofigo og påvise kontamineringer med standardinstrumenter.

Ekstern stråling eller kontaminering fra søl av urin, feces, oppkast osv., utgjør en risiko for andre personer ved administrering av radiofarmaka. Det må derfor tas forholdsregler mot stråling i henhold til nasjonale retningslinjer. Det skal utvises forsiktighet ved håndtering av materiale, slik som sengetøy, som kommer i kontakt med slike kroppsvæsker. Selv om radium-223 hovedsakelig er en alfaemitter, er beta- og gammastråling forbundet med nedbrytning av radium-223 og dets radioaktive datterisotoper. Den eksterne strålingseksponeringen forbundet med håndtering av pasientdoser er betraktelig lavere sammenlignet med andre radiofarmaka for behandlingsformål ettersom den administrerte radioaktiviteten vanligvis vil være under 8 MBq. I henhold til ALARA-prinsippet (As Low As Reasonably Achievable) for å minimalisere strålingseksponering er det imidlertid anbefalt å minimalisere tiden tilbrakt i strålingsområder, maksimere avstanden til strålingskilder og å bruke tilstrekkelig skjerming.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Alt materiale brukt i forbindelse med tilberedning eller administrering av Xofigo skal håndteres som radioaktivt avfall.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/873/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. november 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

## **11. DOSIMETRI**

Beregningen av den absorberte strålingsdosen ble utført basert på kliniske biodistribusjonsdata. Beregninger av absorberte doser ble utført ved å bruke OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), en programvare basert på MIRD-algoritmen (Medical Internal Radiation Dose) som i stor grad brukes for etablerte beta- og gammaemitterende radionuklider. For radium-223, som hovedsakelig er en alfaemitter, ble det lagt til ytterligere forutsetninger for tarm, rød marg og benceller /osteogene celler for å gi best mulige beregninger av absorbert dose for Xofigo med tanke på dens observerte biodistribusjon og spesifikke karakteristikk (se tabell 4).

**Tabell 4: Beregnet absorbert strålingsdose for organer**

Målorgan	Alfastråling <sup>1</sup> (Gy/MBq)	Betastråling (Gy/MBq)	Gammastråling (Gy/MBq)	Total dose (Gy/MBq)	Variasjonskoeffisient (%)
Binyrer	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Hjerne	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Bryster	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Galleblærevegg	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI <sup>2</sup> -vegg	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Tynntarmvegg	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Magesekkvegg	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI <sup>3</sup> -vegg	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Hjertevegg	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nyrer	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Lever	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Lunger	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- <sup>4</sup>
Muskler	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Eggstokker	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Bukspyttkjertel	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Rød marg	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogene celler	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Hud	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Milt	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testikler	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Brissel	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Skjoldbruskkjertel	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Urinblærevegg	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Livmor	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Hele kroppen	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

<sup>1</sup>Ettersom det ikke var noe opptak av radium-223 i de fleste observerte bløtvev, ble bidraget av alfastråling til den totale organdosen satt til null for disse organene.

<sup>2</sup>LLI: nedre tykktarm

<sup>3</sup>ULI: øvre tykktarm

<sup>4</sup>Data på absorbert dose for lunger er basert på modellderiverte beregninger ved bruk av samlede tid-aktivitetsdata i blod fra alle individer

De hematologiske bivirkningene som ble observert i kliniske studier med Xofigo, har mye lavere hyppighet og alvorlighetsgrad enn det som kunne forventes fra de beregnede absorberte dosene for den røde margen. Dette kan være forbundet med romdistribusjon av alfapartikelstråling som kommer av ikke-uniform strålingsdose til den røde benmargen.

## 12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Dette legemidlet skal kontrolleres visuelt før bruk. Xofigo er en klar, fargeløs oppløsning og skal ikke brukes ved tilfeller av misfarging, forekomst av partikler eller en defekt beholder.

Xofigo er en oppløsning som er klar til bruk og skal ikke fortynnes eller blandes med andre oppløsninger.

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Volumet som skal administreres til en gitt pasient, skal beregnes ved å bruke:

- Pasientens kroppsvekt (kg)
- Dosenivå (55 kBq/kg kroppsvekt)
- Preparatets konsentrasjon av radioaktivitet (1100 kBq/ml) ved referansedato. Referansedatoen er angitt på hetteglasset og etiketten på blykrukken.
- Nedbrytningskorreksjonsfaktor (DK) for å korrigere for fysisk nedbrytning av radium-223. Det følger med en tabell med DK-faktorer for hvert hetteglass som en del av heftet (foran pakningsvedlegget).

Mengden radioaktivitet i det dispenserte volumet skal bekreftes ved hjelp av måling i et riktig kalibrert aktivimeter.

Det totale volumet som skal administreres til en pasient, beregnes på følgende måte:

$$\text{Volum som skal administreres (ml)} = \frac{\text{Kroppsvekt (kg)} \times \text{aktivitet (55 kBq/kg kroppsvekt)}}{\text{DK-faktor} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG  
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bayer AS  
Drammensveien 288,  
NO-0283 Oslo,  
Norge

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****BLYKRUKKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Xofigo 1100 kBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
radium (223Ra) diklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

radium (223Ra) diklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Vann til injeksjonsvæsker, natriumsitrat, natriumklorid, saltsyre. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning  
6 ml  
1100 kBq/ml kl. 12 (CET) ref. dato: [DD/MM/ÅÅÅÅ]  
6,6 MBq/hetteglass kl. 12 (CET) ref. dato: [DD/MM/ÅÅÅÅ]

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Til intravenøs bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Skal oppbevares i overensstemmelse med nasjonale retningslinjer for radioaktivt materiale.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

[Bayer logo]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/873/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Xofigo 1100 kBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning  
radium (223Ra) diklorid  
Til intravenøs bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

6 ml  
6,6 MBq/hetteglass kl. 12 (CET) ref. dato: [DD/MM/ÅÅÅÅ]

**6. ANNET**



[Bayer logo]



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Xofigo 1100 kBq/ml injeksjonsvæske, oppløsning radium (223Ra) diklorid**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt legen som skal føre tilsyn med prosedyren.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Xofigo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før Xofigo brukes
3. Hvordan Xofigo brukes
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Xofigo oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Xofigo er og hva det brukes mot**

Dette legemidlet inneholder virkestoffet radium (223Ra) diklorid (radium-223-diklorid).

Xofigo brukes til å behandle voksne med fremskreden kastrasjonsresistent prostatakraft. Dette er kreft i prostata (en kjertel i forplantningssystemet hos menn), der effekt ikke oppnås med behandling som reduserer mannlige hormoner. Xofigo brukes kun når sykdommen har spredt seg til skjelettet og spredning til andre indre organer ikke er kjent, og når den forårsaker symptomer (f.eks. smerte).

Xofigo inneholder det radioaktive stoffet radium-223 som imiterer kalsium som finnes i skjelettet. Når det injiseres i pasienten går radium-223 til det stedet i skjelettet som kreften har spredt seg til, og sender ut stråling med kort rekkevidde (alfapartikler) som dreper de omkringliggende kreftcellene.

#### **2. Hva du må vite før Xofigo brukes**

**Xofigo må ikke gis**

Det er ingen kjente tilstander der du ikke må få Xofigo.

## Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får Xofigo

- Xofigo kan føre til en reduksjon i antall blodceller og blodplater. **Legen vil ta blodprøver før behandling startes opp og før hver påfølgende dose.** Legen vil avgjøre om behandling kan startes opp, kan fortsettes, må utsettes eller avbrytes på bakgrunn av resultatet av disse prøvene. Hvis du har **redusert blodcelleproduksjon i benmargen**, f.eks. hvis du har mottatt cellegift tidligere (andre legemidler som brukes for å drepe kreftceller) og/eller strålebehandling, kan bruk være forbundet med en høyere risiko, og legen vil gi deg Xofigo med forsiktighet.
- Hvis svulsten har spredt seg til skjelettet i utstrakt grad, er det også større sannsynlighet for at du har redusert antall blodceller og blodplater, og legen vil gi deg Xofigo med forsiktighet.
- Begrensede tilgjengelige data antyder ingen store forskjeller i blodcelleproduksjonen hos pasienter som får cellegift etter behandling med Xofigo sammenlignet med de som ikke har fått Xofigo.
- Hvis du har ubehandlet **rygggradskompresjon** eller hvis det vurderes som sannsynlig at du utvikler rygggradskompresjon (trykk på nerver i ryggraden som kan forårsakes av en svulst eller annen skade), vil legen først behandle denne sykdommen med standardbehandling før behandlingen med Xofigo startes opp eller fortsettes.
- Hvis du får et **benbrudd**, vil legen først stabilisere benbruddet før behandlingen med Xofigo startes opp eller fortsettes.
- Det finnes ingen informasjon om bruk av Xofigo hos pasienter med **Crohns sykdom** (en langvarig betennelsesykdom i tarmene) eller med **ulcerøs kolitt** (en langvarig betennelse i tykktarmen). Siden Xofigo utskilles i avføringen, kan det forverre akutt betennelse i tarmene. Legen vil derfor nøye vurdere om du kan behandles med Xofigo dersom du har en slik tilstand.
- Dersom du bruker eller har brukt bisfosfonater eller har fått cellegiftbehandling før behandling med Xofigo, skal du informere legen. Risiko for *osteonekrose i kjeven* (dødt vev i kjevebenet som hovedsakelig ses hos pasienter som har fått behandling med bisfosfonater) kan ikke utelukkes (se avsnitt 4).
- Xofigo bidrar til din totale, oppsamlede strålingseksposering over tid. Oppsamlet strålingseksposering over tid kan øke risikoen for å utvikle kreft (spesielt benkreft og leukemi) og arvelige misdannelser. Ingen tilfeller av kreft forårsaket av Xofigo er rapportert i kliniske studier med en oppfølging i opptil tre år.

## Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke brukes hos barn og ungdom.

## Andre legemidler og Xofigo

Det har ikke blitt utført interaksjonsstudier med andre legemidler.

Dersom du tar kalsium, fosfat og/eller vitamin D, vil legen nøye vurdere om bruk av disse midlertidig bør avbrytes før behandling med Xofigo startes opp.

Det finnes ingen data vedrørende **bruk av Xofigo samtidig med cellegift** (andre legemidler som brukes for å drepe kreftceller). Samtidig bruk av Xofigo og cellegift kan ytterligere redusere antall blodceller og blodplater.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

## Graviditet og amming

Xofigo skal ikke brukes hos kvinner og må ikke gis til kvinner som er eller kan være gravide eller som ammer.

## Prevensjon hos menn og kvinner

Hvis du har sex med en kvinne som kan bli gravid, anbefales bruk av sikker prevensjon under og opptil 6 måneder etter behandling med Xofigo.

### **Fertilitet**

Det er en potensiell risiko at stråling fra Xofigo kan påvirke fertiliteten. Rådfør deg med lege om hvordan dette kan påvirke deg, spesielt hvis du planlegger å få barn i fremtiden. Det kan hende du ønsker råd om bevaring av sæd før behandlingen startes opp.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det anses som usannsynlig at Xofigo vil påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Xofigo inneholder natrium**

Dette legemidlet kan inneholde opptil 54 mg natrium per dose, avhengig av volumet som blir administrert. Må tas med i betraktningen hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## **3. Hvordan Xofigo brukes**

Det er strenge lover vedrørende bruk, håndtering og kassering av legemidler som Xofigo. Det skal kun brukes i spesielle, kontrollerte områder. Dette preparatet vil kun bli håndtert og gitt til deg av personer som er opplært og kvalifisert til å bruke det på en sikker måte. Disse personene vil være spesielt nøye med sikker bruk av dette preparatet og vil holde deg informert om hva de gjør.

Dosen du får avhenger av kroppsvekten din. Legen som fører tilsyn med prosedyren vil beregne mengden Xofigo som skal brukes i ditt tilfelle.

Den anbefalte dosen Xofigo er 55 kBq (Becquerel, enheten som uttrykker radioaktivitet) per kg kroppsvekt. Det er ikke nødvendig å justere dosen hvis du er 65 år eller eldre, eller hvis du har nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

### **Administrering av Xofigo og hvordan prosedyren utføres**

Xofigo vil bli injisert langsomt via en kanyle i en av venene dine (intravenøst). Helsepersonellet vil skylle den intravenøse slangen eller kanylen med saltvann før og etter injeksjon.

### **Prosedyrens varighet**

- Xofigo gis én gang hver 4. uke, og totalt gis 6 injeksjoner.
- Det er ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerhet og effekt ved flere enn 6 injeksjoner med Xofigo.

### **Etter administrering av Xofigo**

- Det skal utvises forsiktighet ved håndtering av materiale slik som sengetøy, som kommer i kontakt med kroppsvæsker (slik som søl av urin, avføring, oppkast osv.). Xofigo utskilles hovedsakelig via avføringen. Legen vil informere deg dersom du må ta noen spesielle forholdsregler etter å ha fått legemidlet. Spør legen dersom du har noen spørsmål.

### **Dersom du har fått for mye av Xofigo**

En overdose er usannsynlig.

Dersom det imidlertid skulle forekomme en utilsiktet overdose, vil legen starte relevant støttende behandling og kontrollere om det er noen endring i antall blodceller og kontrollere symptomer i mage/tarm (f.eks. diaré, kvalme, oppkast).

Spør legen som fører tilsyn med prosedyren dersom du har noen spørsmål om bruken av Xofigo.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**De alvorligste bivirkningene** hos pasienter som får Xofigo er

- **reduksjon i antall blodplater** (trombocytopeni),
- **reduksjon i antall nøytrofiler, en type hvite blodceller** (nøytropeni, som kan føre til økt risiko for infeksjon).

Legen vil ta blodprøver av deg før behandlingen startes opp og før hver injeksjon for å kontrollere antall blodceller og blodplater (se også avsnitt 2).

**Ta kontakt med legen umiddelbart hvis du merker** følgende symptomer. De kan være tegn på trombocytopeni eller nøytropeni (se ovenfor):

- **uvanlige blåmerker**,
- større **blødninger** enn vanlig etter skade,
- **feber**,
- eller hvis det virker som om du lett får **infeksjoner**.

**De hyppigste bivirkningene** hos pasienter som får Xofigo (svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)), er:

- **diaré, kvalme, oppkast og trombocytopeni (reduksjon i antall blodplater)**.

Risiko for dehydrering: Rådfør deg med lege dersom du får noen av følgende symptomer: svimmelhet, økt tørste, redusert vannlating eller tørr hud, da disse kan være symptomer på dehydrering. Det er viktig å unngå dehydrering. Dette unngås ved å drikke rikelig med væske.

**Andre mulige bivirkninger er oppført nedenfor etter hvor sannsynlige de er:**

**Vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- reduksjon i antall hvite blodceller (leukopeni)
- reduksjon i antall nøytrofiler, en type hvite blodceller (nøytropeni, som kan føre til økt risiko for infeksjon)
- reduksjon i antall røde og hvite blodceller og blodplater (pancytopeni)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (f.eks. rød hud (erytem), smerte og hevelse)

**Mindre vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)

- reduksjon i antall lymfocytter, en type hvite blodceller (lymfopeni)

Xofigo bidrar til din totale, oppsamlede strålingseksposering over tid. Oppsamlet strålingseksposering over tid kan øke risikoen for å utvikle kreft (spesielt benkreft og leukemi) og arvelige misdannelser. Ingen tilfeller av kreft forårsaket av Xofigo er rapportert i kliniske studier med en oppfølging i opptil tre år.

Dersom du har symptomer som smerte, hevelser eller nummenhet i kjeven, en "tung følelse i kjeven", eller det løsner en tann, ta kontakt med legen. Tilfeller av *osteonekrose i kjeven* (dødt vev i kjevebenet som hovedsakelig ses hos pasienter som har fått behandling med bisfosfonater) har oppstått hos pasienter behandlet med Xofigo. Alle disse tilfellene ble kun sett hos pasienter som hadde fått bisfosfonater før eller samtidig med behandling med Xofigo, og cellegift før behandling med Xofigo.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan Xofigo oppbevares

Du trenger ikke å oppbevare dette legemidlet. Oppbevaring er spesialistens ansvar og skal skje i egnede lokaler. Oppbevaring av radioaktive legemidler skal være i overensstemmelse med nasjonale retningslinjer for radioaktivt materiale.

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på spesialisten.**

Xofigo må ikke brukes etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og blykrukken etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Xofigo må ikke brukes hvis det er misfarget, ved forekomst av partikler eller dersom beholderen er defekt.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **Sammensetning av Xofigo**

- **Virkestoffet** er: radium (223Ra) diklorid (radium-223-diklorid).

Hver ml oppløsning inneholder 1100 kBq radium-223-diklorid, tilsvarende 0,58 ng radium-223 ved referansedato.

Hvert hetteglass inneholder 6 ml oppløsning (6600 kBq radium-223-diklorid ved referansedato).

- **Andre innholdsstoffer** er: Vann til injeksjonsvæsker, natriumsitrat, natriumklorid og saltsyre (se slutten av avsnitt 2 for ytterligere informasjon om natrium).

### **Hvordan Xofigo ser ut og innholdet i pakningen**

Xofigo er en klar og fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning. Den leveres i et fargeløst hetteglass med en grå brombutylgummipropp kledd med folie og aluminiumsforsegling. Hetteglasset inneholder 6 ml oppløsning. Det oppbevares i en blykrukke.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **Tilvirker**

Bayer AS  
Drammensveien 288,  
NO-0283 Oslo,  
Norge

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**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

**Dette heftet ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell

Fullstendig SmPC for Xofigo er gitt i en avrivbar del til slutt i pakningsvedlegget som ligger i pakningen, med den hensikt å gi helsepersonell ytterligere vitenskapelig og praktisk informasjon om administrering og bruk av dette radioaktive legemidlet.



#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for radium-223-diklorid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

MT-innehaver har sendt inn en omfattende rapport med gjennomgang av data fra kliniske studier og data fremkommet etter markedsføring vedrørende Xofigos mulige rolle i dehydrering. Selv om dataene ikke viser en direkte årsakssammenheng, er sammenhengen mellom mulig dehydrering og lengre perioder med oppkast og diaré vel beskrevet. Basert på dette resultatet, er pkt. 4.4 i preparatomtalen oppdatert med en forsiktighetsregel som gjelder risiko for dehydrering.

Med henblikk på data som er presentert i gjennomgåtte PSUR, har PRAC derfor ansett endringer i produktinformasjonen til legemidler som inneholder radium-223-diklorid som berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for radium-223-diklorid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder radium-223-diklorid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).