

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

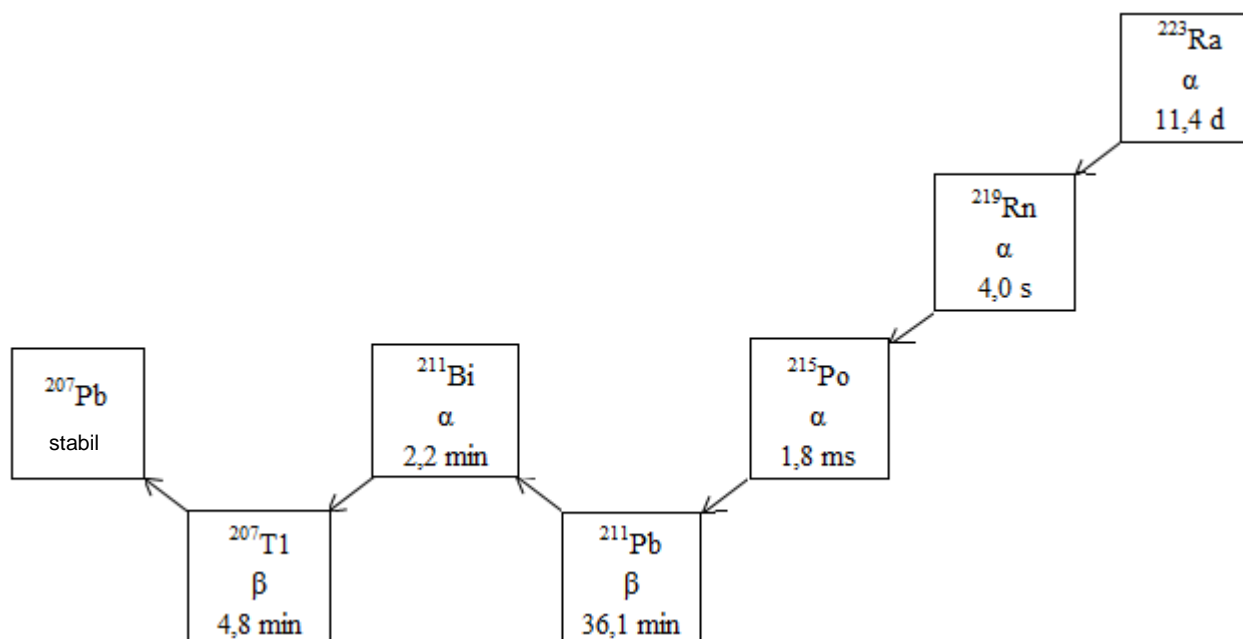
En ml lösning innehåller 1100 kBq radium Ra-223-diklorid (radium-223-diklorid), motsvarande 0,58 ng radium-223 vid referensdatumet. Radium föreligger i lösningen som fri jon.

En injektionsflaska innehåller 6 ml lösning (6,6 MBq radium-223-diklorid vid referensdatumet).

Radium-223 är en alfastrålnare med en halveringstid på 11,4 dagar. Radium-223 har en specifik aktivitet på 1,9 MBq/ng.

Det sexfasiga sönderfallet av radium-223 till bly-207 sker via kortlivade dotterisotoper och åtföljs av ett antal alfa-, beta- och gammaemissioner med olika energinivåer och emissionssannolikheter. Alfastrålning står för 95,3 % av den energi som avges från radium-223 och dess dotterisotoper (energiintervall 5,0-7,5 MeV). Betastrålning står för 3,6 % (genomsnittliga energinivåer är 0,445 MeV och 0,492 MeV) och gammastrålning för 1,1 % (energiintervall 0,01-1,27 MeV).

Figur 1: Sönderfall av radium-223 med fysikaliska halveringstider och typ av sönderfall:



Hjälpämnen med känd effekt:

En ml lösning innehåller 0,194 mmol (motsvarande 4,5 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös, isoton lösning med pH mellan 6,0 och 8,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xofigo är avsett för behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer med symtomatiska skelettmastaser och inga kända visceral metastaser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Xofigo ska endast administreras av personer som har behörighet att hantera radiofarmaka, i ändamålsenliga lokaler (se avsnitt 6.6). Patienten ska ha genomgått en utvärdering av en behörig läkare.

Dosering

Dosregimen för Xofigo är 6 injektioner med en aktivitet på 55 kBq per kg kroppsvikt givna med 4 veckors mellanrum.

Säkerhet och effekt utöver 6 injektioner av Xofigo har inte studerats.

Anvisningar om beräkning av den volym som ska administreras finns i avsnitt 12.

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan äldre (ålder ≥ 65 år) och yngre patienter (ålder < 65 år) i fas III-studien.

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Xofigo har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Eftersom radium-223 varken metaboliseras av levern eller elimineras via gallan förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka farmakokinetiken för radium-223-diklorid.

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

I fas III-studien observerades inga relevanta skillnader i säkerhet eller effekt hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CLCR]: 50 – 80 ml/min) jämfört med patienter med normal njurfunktion. Det finns begränsade data för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CLCR: 30 – 50 ml/min). Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CLCR < 30 ml/min) eller med terminal njursjukdom.

Eftersom utsöndringen via urinen är minimal och elimineringen huvudsakligen sker via feces förväntas inte nedsatt njurfunktion påverka farmakokinetiken för radium-223-diklorid.

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Xofigo för barn och ungdomar under 18 år har inte studerats. Det finns ingen relevant användning av Xofigo för en pediatrik population för indikation prostatacancer.

Administreringssätt

Xofigo är avsett för intravenös användning. Det ska administreras som långsam injektion (i allmänhet upp till 1 minut).

Den intravenösa katetern eller kanylen måste spolas med isoton natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning före och efter injektion av Xofigo.

Ytterligare anvisningar om användning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6 och 12.

4.3 Kontraindikationer

Det finns inga kända kontraindikationer till behandling med Xofigo.

4.4 Varningar och försiktighet

Benmärgssuppression

Benmärgssuppression, särskilt trombocytopeni, neutropeni, leukopeni och pancytopeni, har rapporterats hos patienter som behandlats med Xofigo (se avsnitt 4.8).

Patienterna måste därför utvärderas hematologiskt inför behandlingsstart och före varje dos av Xofigo. Före den första administreringen ska antalet neutrofiler (ANC, absolute neutophil count) vara $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytantalet $\geq 100 \times 10^9/l$ och hemoglobinhalten $\geq 10,0$ g/dl. Före efterföljande administreringar ska ANC vara $\geq 1,0 \times 10^9/l$ och trombocytantalet $\geq 50 \times 10^9/l$. Om ingen återhämtning av dessa värden har skett inom 6 veckor efter den senaste dosen av Xofigo trots att patienten har givits standardbehandling, ska ytterligare behandling med Xofigo endast ges efter noggrann nytta- och riskbedömning.

Patienter med tecken på nedsatt benmärgsreserv, t.ex. efter tidigare cellgifts- och/eller strålbehandling (EBRT, External Beam Radiation Therapy) eller prostatacancerpatienter med avancerad, diffus infiltration av skelettet (EOD4, extent of disease 4; ”superscan”), ska behandlas med försiktighet. En ökad incidens av hematologiska biverkningar som neutropeni och trombocytopeni kunde ses hos dessa patienter under fas III-studien (se avsnitt 4.8).

Effekten och säkerheten av cytotoxisk kemoterapi utförd efter behandling med Xofigo har inte fastställts. Den begränsade mängden data som finns tillgänglig indikerar att patienter som fått kemoterapi efter behandling med Xofigo hade en liknande hematologisk profil jämfört med patienter som fick kemoterapi efter placebo (se även avsnitt 5.1).

Crohns sjukdom och ulcerös kolit

Säkerhet och effekt av Xofigo hos patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit har inte studerats. På grund av fekal utsöndring av Xofigo, kan strålning medföra förvärrande av akut inflammatorisk tarmsjukdom. Patienter med akut inflammatorisk tarmsjukdom ska endast behandlas med Xofigo efter noggrann nytta- och riskbedömning.

Ryggmärgskompression

Patienter med manifest eller med överhängande risk för ryggmärgskompression som är obehandlad ska genomgå standardbehandling enligt klinisk praxis innan behandling med Xofigo påbörjas eller återupptas.

Skelettfrakturer

Hos patienter med skelettfrakturer ska ortopedisk frakturstabilisering utföras innan behandling med Xofigo påbörjas eller återupptas.

Osteonekros i käken

Hos patienter som behandlats med bisfosfonater och Xofigo kan en ökad risk för att utveckla osteonekros i käken (ONJ, osteonecrosis of the jaw) inte uteslutas. I fas III-studien har fall av ONJ rapporterats hos 0,67 % (4/600) av patienterna som behandlats med Xofigo jämfört med 0,33 % (1/301) av patienterna som fått placebo. Dock hade alla patienterna med ONJ tidigare eller samtidigt exponerats för bisfosfonater (t.ex. zoledronsyra) och genomgått kemoterapi (t.ex. docetaxel).

Sekundära maligna neoplasmer

Xofigo bidrar till en patients samlade långsiktiga kumulativa strålexponering. Långsiktig kumulativ strålexponering kan förknippas med en ökad risk för cancer och ärftliga defekter. Framför allt kan risken öka för osteosarkom, myelodysplastiskt syndrom och leukemier. Inget fall av Xofigo-inducerad cancer har rapporterats i kliniska studier med uppföljning i upp till tre år.

Gastrointestinal toxicitet

Xofigo ger en ökad incidens av diarré, illamående och kräkningar (se avsnitt 4.8) som kan resultera i dehydrering. Födointag och vätskebalans ska noga kontrolleras. De patienter som upplever allvarliga eller ihållande diarréer, illamående eller kräkningar ska rådås att söka vård. Patienter som uppvisar symtom på dehydrering eller hypovolemi ska behandlas omgående.

Hjälpämnen med känd effekt

Beroende på den volym som administreras kan detta läkemedel innehålla upp till 2,35 mmol (54 mg) natrium per dos. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts.

Eftersom interaktioner med kalcium och fosfat inte kan uteslutas, bör man överväga att avbryta tillförseln av dessa ämnen och/eller D-vitamin några dagar innan behandling med Xofigo påbörjas.

Samtidig kemoterapi med Xofigo kan ha additiva effekter på benmärgssuppression (se avsnitt 4.4). Säkerhet och effekt för samtidig kemoterapi och Xofigo har inte fastslagits.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Antikonception hos män

Djurreproduktionsstudier har inte utförts med Xofigo.

Med tanke på de potentiella effekter på spermatogenesis som är förknippade med strålning, bör män rådås att använda effektiva preventivmetoder under och upp till 6 månader efter behandling med Xofigo.

Graviditet och amning

Xofigo är inte avsett för kvinnor. Xofigo ska inte användas till kvinnor som är, eller kan vara, gravida eller som ammar.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Xofigo på fertiliteten hos människa.

Djurstudier indikerar att det finns potentiell risk att strålning från Xofigo kan ha negativ påverkan på fertiliteten (se avsnitt 5.3). Manliga patienter bör söka råd om bevarande av sperma före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inget belägg för, och det förväntas inte att Xofigo påverkar förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den samlade säkerhetsprofilen för Xofigo bygger på data från 600 patienter som behandlades med Xofigo i fas III-studien.

De **vanligaste** biverkningarna som observerades ($\geq 10\%$) hos patienter som fick Xofigo var diarré, illamående, kräkning och trombocytopeni.

De **allvarligaste** biverkningarna var trombocytopeni och neutropeni (se avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av valda biverkningar” nedan).

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som observerats med Xofigo listas i nedanstående tabell (se tabell 1). De är klassificerade enligt organsystemklass. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion, dess synonymer och associerade tillstånd.

Biverkningar från kliniska studier klassificeras efter frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade i kliniska studier hos patienter behandlade med Xofigo

Organsystemklass (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet	Trombocytopeni	Neutropeni, Pancytopeni, Leukopeni	Lymfopeni
Magtarmkanalen	Diarré, Kräkning, Illamående		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktioner vid injektionsstället	

Beskrivning av valda biverkningar

Trombocytopeni och neutropeni

Trombocytopeni (alla grader) uppträdde hos 11,5 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 5,6 % av patienterna som fick placebo. Trombocytopeni grad 3 eller 4 observerades hos 6,3 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 2 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4). Generellt var frekvensen av trombocytopeni av grad 3 eller 4 lägre hos patienter som inte tidigare fått docetaxel (2,8 % av patienterna som behandlades med Xofigo mot 0,8 % av patienterna som fick placebo) jämfört med patienter som tidigare hade fått docetaxel (8,9 % av patienterna som behandlades med Xofigo mot 2,9 % av patienterna som fick placebo). Hos EOD4 (”superscan”)-patienter rapporterades trombocytopeni (alla grader) hos 19,6 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 6,7 % av patienterna som fick placebo. Trombocytopeni grad 3 eller 4 observerades hos 5,9 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 6,7 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt 4.4).

Neutropeni (alla grader) uppträdde hos 5 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 1 % av patienterna som fick placebo. Neutropeni grad 3 eller 4 observerades hos 2,2 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 0,7 % av patienterna som fick placebo. Generellt var frekvensen av neutropeni av grad 3 eller 4 lägre hos patienter som inte tidigare fått docetaxel (0,8 % av patienterna som behandlades med Xofigo mot 0,8 % av patienterna som fick placebo) jämfört med patienter som tidigare hade fått docetaxel (3,2 % av patienterna som behandlades med Xofigo mot 0,6 % av patienterna som fick placebo).

I en fas I-studie inträffade nadir för antalet neutrofiler och trombocyter 2 till 3 veckor efter intravenös administrering av en engångsdos Xofigo.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället av grad 1 och 2, som erytem, smärta och svullnad, rapporterades hos 1,2 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 0 % av patienterna som fick placebo.

Sekundära maligna neoplasmer

Xofigo bidrar till en patients samlade långsiktiga kumulativa strålexponering. Långsiktig kumulativ strålexponering kan förknippas med en ökad risk för cancer och ärftliga defekter. Framför allt kan risken öka för osteosarkom, myelodysplastiskt syndrom och leukemier. Inget fall av Xofigo-inducerad cancer har rapporterats i kliniska studier med uppföljning i upp till tre år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Inga rapporter om oavsiktlig överdosering av Xofigo har förekommit under kliniska studier.

Det finns ingen specifik antidot. I händelse av en oavsiktlig överdos ska allmänna understödande åtgärder sättas in, däribland kontroller för potentiell hematologisk och gastrointestinal toxicitet.

Engångsdoser av Xofigo med en aktivitet på upp till 276 kBq per kg kroppsvikt utvärderades i en klinisk fas I-studie och ingen dosbegränsande toxicitet observerades.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Radiofarmaceutiska terapeutika, diverse, ATC-kod: V10XX03.

Verkningsmekanism

Xofigo är ett terapeutiskt alfastrålände läkemedel.

Dess aktiva del radium-223 (radium-223-diklorid) liknar kalcium och söker sig selektivt till skelett, specifikt områden med skelettmetastaser, genom att bilda komplex med benmineralet hydroxiapatit. Alfastrålarens höga linjära energiöverföring (High linear energy transfer, 80 keV/ μ m) leder till en hög frekvens av dubbelsträngsbrott på DNA i angränsande tumörceller vilket ger en potent cytotoxisk effekt. Ytterligare effekter på tumörens mikroomgivning inkluderande osteoblaster och osteoklaster bidrar också till *in vivo*-effekten. Räckvidden för alfastrålning från radium-223 är mindre än 100 μ m (mindre än 10 cellediametrar) vilket minimerar skadan på omgivande frisk vävnad.

Farmakodynamisk effekt

Jämfört med placebo fanns det en signifikant skillnad till fördel för Xofigo för alla fem serumbiomarkörer för benomsättning som studerades i en randomiserad fas II-studie (benbildningsmarkörer: benspecifikt alkaliskt fosfat [ALP], totalt ALP och prokollagen-I-N-propeptid [PINP], benresorptionsmarkörer: tvärbunden C-terminal telopeptid av typ I-kollagen/tvärbunden C-terminal telopeptid av typ I-kollagen i serum [S-CTX-I] och tvärbunden C-telopeptid av typ I-kollagen [ICTP]).

Hjärtelektrofysiologi/QT-förlängning

Ingen signifikant QTc-förlängande effekt har observerats efter intravenös injektion av Xofigo jämfört med placebo i en subgrupp på 29 patienter i fas III-studien (ALSYMPCA).

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet för Xofigo har utvärderats i en dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie med upprepad dosering i fas III (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) på patienter med kastrationsresistent prostatacancer med lindrigt symtomatiska eller symtomatiska skelettmetastaser. Patienter med visceral metastaser eller malign lymfadenopati över 3 cm exkluderades.

Det primära effektmåttet var total överlevnad. De huvudsakliga sekundära effektmåtten inkluderade tid till symtomatiska skeletthändelser (symptomatic skeletal events, SSE), tid till progression av totalt alkaliskt fosfat (ALP), tid till progression av prostataspecifikt antigen (PSA), total ALP-respons och normalisering av totalt ALP.

Vid datumet för den planerade interimanalysen (bekräftande analys) var totalt 809 patienter randomiserade 2:1 till att få Xofigo 55 kBq/kg intravenöst var 4:e vecka i 6 cykler (N=541) och bästa understödjande behandling (best standard of care) eller matchande placebo och bästa understödjande behandling (N=268). Bästa understödjande behandling inkluderade t.ex. lokal extern strålbehandling, bisfosfonater, kortikosteroider, antiandrogener, östrogener, estramustin eller ketokonazol.

En uppdaterad deskriptiv analys av säkerhet och total överlevnad utfördes för 921 randomiserade patienter innan överkorsning möjliggjordes (dvs. patienter i placebogruppen erbjöds att få Xofigo).

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart (hos interimanalyspopulationen) var likartade för Xofigo- och placebogruppen och visas nedan för Xofigo:

- genomsnittsåldern för patienterna var 70 år (intervall 49 till 90 år)
- 87 % av de rekryterade patienterna hade en ECOG performance status score på 0-1
- 41 % fick bisfosfonater
- 42 % av patienterna hade inte tidigare fått docetaxel därför att de bedömdes vara olämpliga för sådan behandling eller inte ville ha docetaxel
- 46 % av patienterna hade ingen smärta eller grad 1-smärta på WHO-skalan (asymtomatisk eller lindrigt symtomatisk) och 54 % hade smärta av grad 2-3 på WHO-skalan
- 16 % av patienterna hade < 6 skelettmetastaser, 44 % av patienterna hade mellan 6 och 20 skelettmetastaser och 40 % av patienterna hade fler än 20 skelettmetastaser eller superscan.

Under behandlingsperioden fick 83 % av patienterna samtidigt LHRH-(luteiniserande hormonfrisättande hormon)-agonister och 21 % fick antiandrogener.

Resultaten av både interimanalysen och den uppdaterade analysen visade att den totala överlevnaden var signifikant längre hos patienter som behandlades med Xofigo plus bästa understödjande behandling jämfört med patienter som behandlades med placebo plus bästa understödjande behandling (se tabell 2 och figur 2). En större andel dödsfall som inte var relaterade till prostatacancer observerades i placebo-gruppen (26/541, 4,8 % i Xofigo-armen jämfört med 23/268, 8,6 % i placebo-armen).

Tabell 2: Överlevnadsresultat från fas III-studien ALSYMPCA

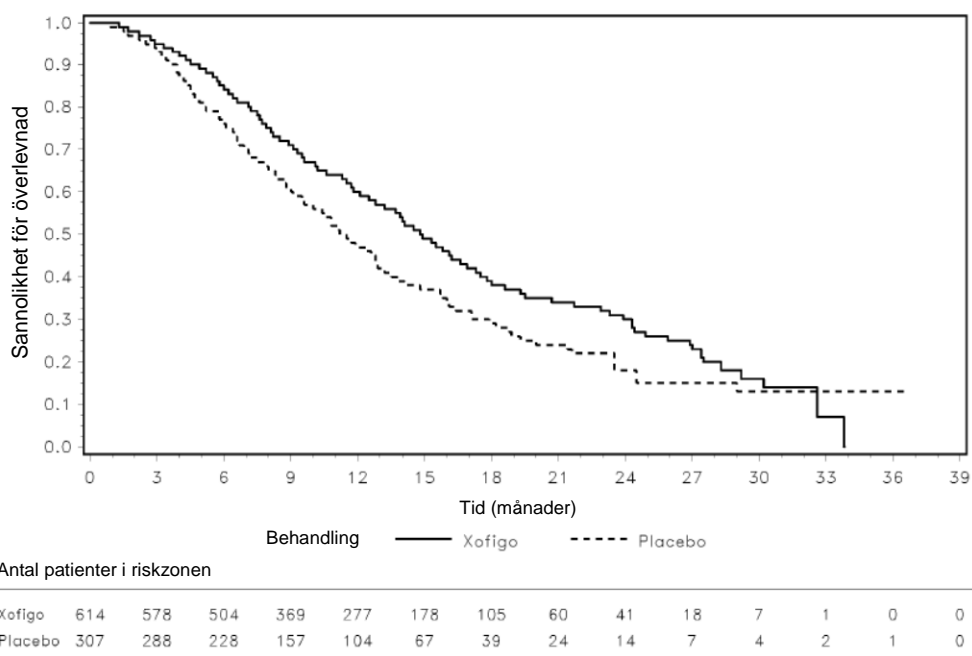
	Xofigo	Placebo
Interimsanalys	N=541	N=268
Antal (%) dödsfall	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Medianvärde för total överlevnad (månader) (95 % KI)	14,0 (12,1 - 15,8)	11,2 (9,0 - 13,2)
Riskkvot ^b (95 % KI)	0,695 (0,552 - 0,875)	
p-värde ^a (2-sidigt)	0,00185	
Uppdaterad analys	N=614	N=307
Antal (%) dödsfall	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Medianvärde för total överlevnad (månader) (95 % KI)	14,9 (13,9 - 16,1)	11,3 (10,4 - 12,8)
Riskkvot ^b (95 % KI)	0,695 (0,581 - 0,832)	

KI = konfidensintervall

^a Fas III-studien ALSYMPCA stoppades efter interimanalysen för att förväntad effekt var uppnådd. Eftersom data från den uppdaterade analysen endast lämnas av deskriptiva skäl, lämnas inget p-värde.

^b Riskkvot (Xofigo över placebo) <1 gynnar Xofigo.

Figur 2: Kaplan-Meierkurvor för total överlevnad (uppdaterad analys)



Resultaten av interimanalysen och av den uppdaterade analysen visade också en signifikant förbättring av alla sekundära effektmått i Xofigo-armen jämfört med placebo-armen (se tabell 3). Tid-till-händelse-data om ALP-progression stöds av en statistiskt signifikant fördel även vad avser ALP-normalisering och ALP-svar vecka 12.

Tabell 3: Sekundära effektmått i fas III-studien ALSYMPCA (interimanalys)

		Incidens [antal (%) patienter]		Tid-till-händelse-analys (95 % KI)		p-värde	
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268		Risikkvot <1 gynnar Xofigo
Symtomatisk skelethändelse (SSE)	Sammansatt SSE- effektmått ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Extern strålbehandling för smärtlindring	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Ryggmärgskompression	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Kirurgisk intervention	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Skelettfrakurer	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Totalt ALP-progression^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
PSA-progression^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

ALP = alkaliskt fosfatas; KI = konfidensintervall; NE (not estimable) = kan inte beräknas; PSA = prostataspecifikt antigen;

SSE = symtomatisk skelethändelse

- a Definierat som förekomst av något av följande: extern strålbehandling för smärtlindring, patologisk fraktur, ryggmärgskompression eller tumörrelaterad ortopedkirurgisk intervention
 b Kan inte beräknas på grund av otillräckligt antal händelser efter medianen.
 c Definierat som ≥ 25 % ökning jämfört med ursprungsvärdet/nadir.
 d Definierat som ≥ 25 % ökning och en ökning av det absoluta värdet med ≥ 2 ng/ml jämfört med ursprungsvärdet/nadir.

Subgruppsanalys av överlevnad

Subgruppsanalysen av överlevnad visar en konsekvent överlevnadsfördel för behandling med Xofigo oberoende av totalt alkaliskt fosfatas (ALP), användning av bisfosfonater vid studiestart och tidigare användning av docetaxel.

Livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet (HRQOL) bedömdes i fas III-studien ALSYMPCA med hjälp av specifika frågeformulär: EQ-5D (generiskt instrument) och FACT-P (prostatacancerspecifikt instrument). Båda grupperna upplevde en försämrad livskvalitet. Jämfört med placebo var försämringen i livskvalitet långsammare för Xofigo-gruppen under behandlingsperioden vilket mättes med EQ-5D utility index score (-0,040 kontra -0,109; $p=0,001$), EQ-5D självrapporterad Visuellt Analog Skala (VAS) (-2,661 kontra -5,860; $p=0,018$) och FACT-P total score (-3,880 kontra -7,651; $p=0,006$), men dessa värden nådde inte den publicerade lägsta nivån för viktiga skillnader. Det finns begränsade evidens på att den långsammare försämringen i HRQOL fortsätter efter behandlingsperiodens slut.

Smärtlindring

Resultaten från fas III-studien ALSYMPCA avseende tiden till extern strålbehandling (EBRT) för smärtlindring, och att färre patienter rapporterade skelettsmärta som biverkning i Xofigo-gruppen indikerar en positiv effekt på skelettsmärta.

Efterföljande användning av cytotoxiska läkemedel

Under den 2:1 randomiserade studien ALSYMPCA fick 93 (15,5 %) i Xofigo-gruppen och 54 (17,9 %) i placebogruppen cytotoxisk kemoterapi vid varierande tidpunkter efter den sista behandlingen. Inga skillnader i hematologiska laborievärden sågs mellan de två grupperna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xofigo för alla grupper av den pediatrika populationen för prostatacancer (exklusive rabdomyosarkom) (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmän introduktion

Data om farmakokinetik, biodistribution och dosimetri har erhållits från 3 fas I-studier. Farmakokinetiska data erhöles från 25 patienter vid aktiviteter från 51 till 276 kBq/kg. Data om farmakokinetik, biodistribution och dosimetri erhöles från 6 patienter vid en aktivitet på 110 kBq/kg given två gånger med 6 veckors mellanrum och från 10 patienter vid en aktivitet på 55, 110 eller 221 kBq/kg.

Absorption

Xofigo administreras som intravenös injektion och är därmed biotillgänglig till 100 %.

Distribution och upptag i organ

Efter en intravenös injektion elimineras radium-223 snabbt från blodet och inkorporeras främst i skelett och skelettmetastaser, eller utsöndras till tarmen.

15 minuter efter injektion återstår cirka 20 % av den injicerade aktiviteten i blodet. Efter 4 timmar återstår cirka 4 % av den injicerade aktiviteten i blodet, och 24 timmar efter injektionen har den sjunkit till under 1 %. Distributionsvolymen var större än blodvolymen vilket tyder på distribution till perifera kompartment.

10 minuter efter injektion observerades aktivitet i skelett och tarm. 4 timmar efter injektionen var medelvärdet för den radioaktiva dosen i skelett och tarm ca 61 % respektive 49 %.

4 timmar efter injektionen sågs inget signifikant upptag i organ som hjärta, lever, njurar, urinblåsa eller mjälte.

Metabolism

Radium-223 är en isotop som sönderfaller, och inte metaboliseras.

Eliminering

Utsöndring via feces är den huvudsakliga vägen för eliminering från kroppen. Cirka 5 % utsöndras i urinen. Det finns inga tecken på utsöndring via lever och gallvägar.

Helkroppsmätning 7 dagar efter injektion (efter korrigering för sönderfall) visar att 76 % av administrerad aktivitet i median hade utsöndrats från kroppen. Elimineringshastigheten för radium-223-diklorid från magtarmkanalen påverkas av den stora variabiliteten i passagetid genom tarmen hos populationen med ett intervall för normal tarmtömningsfrekvens på en gång dagligen till en gång per vecka.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för radium-223-diklorid var linjär i det undersökta aktivitetsintervallet (51 till 276 kBq/kg).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Xofigo har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

I toxicitetsstudier med engångs- och upprepade doser på råttor var huvudfynden minskad ökning av kroppsvikten, hematologiska förändringar, sänkt halt av alkaliskt fosfat i serum och mikroskopiska fynd i

benmärgen (förlust av hematopoetiska celler, fibros), mjälten (sekundär extramedullär hematopoies) och skelettet (förlust av osteocyter, osteoblaster, osteoklaster, fibro-osseösa lesioner, nedbrytning/desorganisation av fyserna/tillväxtplattorna). Dessa fynd var relaterade till strålinducerad nedsättning av hematopoesen samt till reduktion av osteogenesen och började vid den lägsta aktiviteten på 22 kBq per kg kroppsvikt (0,4 gånger den kliniskt rekommenderade dosen).

Hos hund observerades hematologiska förändringar från och med den lägsta aktiviteten på 55 kBq/kg, den kliniskt rekommenderade dosen. Dosbegränsande myelotoxicitet sågs hos hund efter en engångsdos på 497 kBq radium-223-diklorid per kg kroppsvikt (9 gånger den kliniskt rekommenderade aktiviteten).

Efter upprepad administrering av den kliniskt rekommenderade aktiviteten på 55 kBq per kg kroppsvikt en gång var 4:e vecka i 6 månader, utvecklade två hundar icke-dislocerade bäckenfrakturer. På grund av att varierande grad av osteolys av trabekulärt ben förekommer i andra delar av skelettet hos behandlade djur, kan en spontan fraktur i samband med osteolys inte uteslutas. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

Näthinneavlossning sågs hos hund efter en engångsinjektion med aktiviteter på 166 och 497 kBq per kg kroppsvikt (3 och 9 gånger den kliniskt rekommenderade dosen) men inte efter upprepad administrering av den kliniskt rekommenderade aktiviteten 55 kBq per kg kroppsvikt var 4:e vecka i 6 månader. Den exakta mekanismen för induktion av näthinneavlossning är okänd men data i litteraturen tyder på att radium tas upp specifikt i *tapetum lucidum* i hundögat. Eftersom människan inte har *tapetum lucidum* är det osäkert vilken klinisk betydelse dessa fynd har. Inget fall av näthinneavlossning har rapporterats i kliniska provningar.

Inga histologiska förändringar observerades i organ som är involverade i utsöndringen av radium-223-diklorid.

Osteosarkom, en känd effekt av skelettsökande radionuklider, observerades vid kliniskt relevanta doser hos råttor 7-12 månader efter behandlingsstart. Osteosarkom observerades inte i studier på hund. Inget fall av osteosarkom har rapporterats i kliniska studier med Xofigo. Risken att patienter utvecklar osteosarkom vid exponering för radium-223 är för närvarande okänd. Förekomst av andra neoplastiska förändringar än osteosarkom rapporterades i ett längre tidsperspektiv (12 till 15 månader) i toxicitetsstudier på råttor (se avsnitt 4.8).

Embryotoxicitet/reproduktionstoxicitet

Studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts. Generellt har radionuklider en effekt på reproduktion och utveckling.

Ett minimalt antal abnorma spermatoocyter sågs i några få sädeskanaler i testiklarna på hanrättor efter en engångsdos på ≥ 2270 kBq/kg kroppsvikt radium-223-diklorid (≥ 41 gånger den kliniskt rekommenderade aktiviteten). Testiklarna föreföll i övrigt fungera normalt och bitestiklarna hade ett normalt innehåll av spermatoocyter. Uterina polyper (endometriestroma) observerades hos honrättor efter engångsdos eller upprepade doser på ≥ 359 kBq/kg kroppsvikt radium-223-diklorid ($\geq 6,5$ gånger den kliniskt rekommenderade aktiviteten).

Eftersom radium-223 huvudsakligen distribueras till skelett, är den potentiella risken för biverkningar på manliga gonader hos cancerpatienter med kastrationsresistent prostatacancer mycket liten men kan inte uteslutas (se avsnitt 4.6).

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Studier av Xofigos mutagena och karcinogena potential har inte utförts. Generellt anses radionuklider vara gentoxiska och karcinogena.

Säkerhetsfarmakologi

Inga signifikanta effekter sågs på vitala organsystem, dvs. hjärta och kärl (hund), andningsorgan eller centrala nervsystemet (råtta) efter administrering av en engångsdos av aktiviteter på 497 till 1100 kBq per kg kroppsvikt (9 [hund] till 20 [råtta] gånger den kliniskt rekommenderade aktiviteten).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumcitrat
Natriumklorid
Saltsyra, utspädd

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Xofigo ska förvaras i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad, injektionsflaska av typ I-glas försluten med en grå gummipropp av bromobutyl klädd med folie av etylentetrafluoroetylen (ETFE) och aluminiumförsegling innehållande 6 ml injektionsvätska, lösning.

Injektionsflaskan förvaras i en blybehållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna varningar

Radiofarmaka ska endast tas emot, användas och administreras av behörig personal i ändamålsenliga lokaler. Mottagande, förvaring, användning, transport och destruktion omfattas av bestämmelser och/eller licenser från berörda myndigheter.

Xofigo ska hanteras på sådant sätt att krav på såväl strålsäkerhet som farmaceutisk kvalitet tillgodoses. Lämpliga aseptiska åtgärder ska vidtas.

Strålskydd

Den gammastrålning som utsänds vid sönderfall av radium-223 och dess dotterisotoper gör det möjligt att mäta Xofigos radioaktivitet och påvisa kontamination med standardinstrument.

Administrering av radiofarmaka orsakar risker för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar etc. Förebyggande strålskyddsåtgärder enligt nationella bestämmelser måste därför vidtas. Försiktighet ska iakttas vid hantering av material, som t.ex. sängkläder, som kommer i kontakt med sådana kroppsvätskor. Även om radium-223 i första hand är en alfastrålare, avges gamma- och betastrålning under sönderfall av radium-223 och dess radioaktiva dotterisotoper. Den

exponering för extern strålning som är förknippad med hantering av patientdoser är avsevärt lägre än med andra radiofarmaka för terapeutiska syften eftersom den administrerade radioaktiviteten vanligen understiger 8 MBq. I enlighet med ALARA-principen ("As Low As Reasonably Achievable") rekommenderas emellertid att strålexponeringen minimeras genom att spendera kortast möjliga tid i de utrymmen som utsätts för strålning, att avståndet till strålkällor maximeras och att adekvat avskärmning används.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Material som använts i samband med beredning eller administrering av Xofigo ska behandlas som radioaktivt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/873/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 november 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11. ABSORBERAD DOS OCH EFFEKTIV DOS

Beräkningen av den absorberade stråldosen utfördes på basis av kliniska biodistributionsdata med hjälp av OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling), en programvara baserad på algoritmen Medical Internal Radiation Dose (MIRD) som ofta används för etablerade beta- och gammastrålande radionuklider. För radium-223, primärt en alfastrålare, gjordes ytterligare antaganden för tarmen, röda benmärgen och skelett/osteogena celler för att få de bästa möjliga beräkningarna av absorberad dos för Xofigo med tanke på dess observerade biodistribution och specifika egenskaper (se tabell 4).

Tabell 4: Beräknade absorberade stråldoser till organ

Målorgan	Alfa ¹ -strålning (Gy/MBq)	Beta-strålning (Gy/MBq)	Gamma-strålning (Gy/MBq)	Total dos (Gy/MBq)	Variationskoefficient (%)
Binjurar	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Hjärna	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Bröst	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Gallblåsans vägg	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Nedre tjocktarmens vägg	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Tunntarmens vägg	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Magsäckens vägg	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Övre tjocktarmens vägg	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Hjärtats vägg	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Njurar	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Lever	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Lungor	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ²
Muskel	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovarier	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Röd benmärg	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogena celler	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Hud	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Mjälte	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testiklar	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Tymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tyreoida	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Urinblåsans vägg	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Uterus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Hela kroppen	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Eftersom inget radium-223 togs upp i de flesta observerade mjukvävnaderna sattes alfastrålningens bidrag till den totala organdosen till noll för dessa organ.

²Data på absorberad dos i lungorna baseras på en modellbaserad uträkning där man använt poolade data för blodaktivitet över tid från alla patienter.

De hematologiska biverkningar som har observerats i de kliniska studierna med Xofigo är av betydligt lägre frekvens och svårighetsgrad än vad som kan förväntas på basis av de beräknade absorberade doserna till röd benmärg. Detta kan ha att göra med den rumsliga distributionen av alfastrålning som resulterar i en icke enhetlig stråldos till röd benmärg.

12. INSTRUKTION FÖR BEREDNING AV RADIOFARMAKA

Detta läkemedel ska inspekteras visuellt före användning. Xofigo är en klar, färglös lösning och ska inte användas om den är missfärgad, innehåller partiklar eller om behållaren är skadad.

Xofigo är en bruksfärdig lösning och ska inte spädas eller blandas med någon annan lösning.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Volymen som ska administreras till en viss patient ska beräknas på basis av:

- Patientens kroppsvikt (kg)
- Dosnivå (55 kBq/kg kroppsvikt)
- Produktens koncentration av radioaktivitet (1100 kBq/ml) vid referensdatumet. Referensdatumet anges på injektionsflaskan och blybehållarens etikett

- Faktorn för sönderfallskorrektion (DK, decay correction) för att korrigera för fysikaliskt sönderfall av radium-223. En tabell över DK-faktorer medföljer varje injektionsflaska som del i häftet (före bipacksedeln).

Mängden radioaktivitet i den dispenserade volymen ska bekräftas genom mätning i en korrekt kalibrerad aktivitetsmätare.

Den totalvolym som ska administreras till en patient beräknas enligt följande:

$$\text{Volym som ska administreras (ml)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)} \times \text{aktivitet (55 kBq/kg kroppsvikt)}}{\text{DK-faktor} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norge

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLYBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning
Radium Ra-223-diklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Radium Ra-223-diklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Vatten för injektionsvätskor, natriumcitrat, natriumklorid, saltsyra. Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
6 ml
1100 kBq/ml vid 12 tim (CET) ref. datum: [DD/MM/ÅÅÅÅ]
6,6 MBq/injektionsflaska vid 12 tim (CET) ref. datum: [DD/MM/ÅÅÅÅ]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Ska förvaras i enlighet med nationella bestämmelser om radioaktivt material.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

[Bayers logotyp]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/873/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning
Radium Ra-223-diklorid
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6 ml
6,6 MBq/vial at 12 h (CET) ref. date: [DD/MM/YYYY]
6,6 MBq/injektionsflaska vid 12 tim (CET) ref. datum: [DD/MM/ÅÅÅÅ]

6. ÖVRIGT



[Bayers logotyp]

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvätska, lösning radium Ra-223-diklorid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du ges detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till den läkare som ansvarar för behandlingen.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xofigo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Xofigo används
3. Hur Xofigo används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xofigo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xofigo är och vad det används för

Detta läkemedel innehåller den aktiva substansen radium Ra-223-diklorid (radium-223-diklorid).

Xofigo används för att behandla vuxna med framskriden, kastrationsresistent prostatacancer. Detta är en cancer i prostatan (en körtel i det manliga reproduktionssystemet) som inte svarar på behandling som minskar manliga könshormoner. Xofigo används endast när sjukdomen har spridit sig till skelettet och orsakar symtom (t.ex. smärta), men utan känd spridning till andra inre organ.

Xofigo innehåller den radioaktiva substansen radium-223 som liknar kalcium som finns i skelettet. När det injiceras i patienten når radium-223 skelettet där canceren har spridit sig och skickar ut strålning med kort räckvidd (alfastrålning) som dödar de omgivande tumörcellerna.

2. Vad du behöver veta innan Xofigo används

Xofigo får inte ges

Det finns inga kända tillstånd då Xofigo inte kan ges.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du ges Xofigo

- Xofigo kan minska antalet blodkroppar och blodplättar. **Innan behandlingen påbörjas och före varje efterföljande dos kommer läkaren att ta blodprover.** Beroende på resultaten av dessa prover kommer läkaren att avgöra om behandlingen kan påbörjas, eller fortsättas, eller om den behöver skjutas upp eller avslutas. Om du har **minskad produktion av blodkroppar i benmärgen**, t.ex. pga tidigare kemoterapi (andra läkemedel som används för att döda cancerceller) och/eller strålbehandling, kan du löpa en större risk och din läkare kommer att ge dig Xofigo med försiktighet.
- Om din tumör har spridit sig till en stor del av skelettet kan du också löpa högre risk för att få en minskning i antalet blodkroppar och blodplättar, så din läkare kommer att ge dig Xofigo med försiktighet.

- Den begränsande mängden tillgänglig data tyder inte på några större skillnader i blodkroppsproduktion hos patienter som fått kemoterapi efter behandling med Xofigo jämfört med dem som inte fått Xofigo.
- Om du har obehandlad **ryggmärgskompression** eller om det är troligt att du håller på att utveckla ryggmärgskompression (tryck på ryggmärgen som kan bero på en tumör eller annan skada), kommer läkaren först att behandla denna sjukdom med sedvanlig behandling innan behandlingen med Xofigo påbörjas eller fortsätts.
- Om du får en **skelettfraktur** kommer läkaren först att stabilisera frakturen innan behandling med Xofigo påbörjas eller fortsätts.
- Det finns inga data om användning av Xofigo hos patienter med **Crohns sjukdom** (en långvarig inflammatorisk sjukdom i tarmen) eller med **ulcerös kolit** (en långvarig inflammation i tjocktarmen). Då Xofigo utsöndras med avföringen, kan en akut inflammation i tarmen förvärras. Därför kommer läkaren att göra en noggrann övervägning ifall du kan behandlas med Xofigo om du lider av något av dessa tillstånd.
- Tala om för läkaren om du tar eller har tagit bisfosfonater eller har fått kemoterapi innan behandling med Xofigo. En risk för *osteonekros i käken* (död vävnad i käkbenet som främst ses hos patienter som har behandlats med bisfosfonater) kan inte uteslutas (se avsnitt 4).
- Xofigo bidrar till din samlade långsiktiga kumulativa exponering för strålning. Långsiktig kumulativ exponering för strålning kan öka risken att utveckla cancer (framför allt skelettcancer och leukemi) och ärftliga avvikelser. Inget fall av cancer orsakad av Xofigo har rapporterats i kliniska studier med en uppföljningstid på upp till tre år.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel är inte avsett för barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Xofigo

Inga interaktionsstudier med andra läkemedel har gjorts.

Om du tar kalcium, fosfat och/eller D-vitamin kommer din läkare att göra en noggrann bedömning om du tillfälligt bör sluta ta dessa substanser innan du kan påbörja behandlingen med Xofigo.

Det finns inga data om **användning av Xofigo samtidigt med kemoterapi** (andra läkemedel som används för att döda cancerceller).

Om Xofigo och kemoterapi används tillsammans kan minskningen av antalet blodkroppar och blodplättar förstärkas.

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

Graviditet och amning

Xofigo är inte avsett för kvinnor och får inte ges till kvinnor som är eller kan vara gravida eller som ammar.

Antikonception hos män och kvinnor

Om du har sex med en kvinna som kan bli gravid, bör du använda en effektiv preventivmetod under och upp till 6 månader efter behandlingen med Xofigo.

Fertilitet

Det finns en potentiell risk att strålning från Xofigo kan påverka din fertilitet. Fråga läkaren hur detta kan påverka dig, särskilt om du planerar att skaffa barn i framtiden. Du kan vilja söka råd om bevarande av sperma före behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att Xofigo påverkar din förmåga att köra eller använda maskiner.

Xofigo innehåller natrium

Beroende på den volym som administreras kan detta läkemedel innehålla upp till 54 mg natrium per dos. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

3. Hur Xofigo används

Det finns strikta lagar om användning, hantering och destruktion av läkemedel som Xofigo. Det kommer endast att användas inom särskilt kontrollerade utrymmen. Detta läkemedel kommer endast att hanteras och ges till dig av personal som är utbildad och kvalificerad att använda det på ett säkert sätt. Personalen kommer att vara särskilt noga med att läkemedlet används säkert och kommer att hålla dig informerad om vad de gör.

Den dos du får beror på din kroppsvikt. Läkaren som ansvarar för behandlingen kommer att beräkna hur mycket Xofigo som ska användas till dig.

Den rekommenderade dosen Xofigo är 55 kBq (becquerel, den enhet som används för att uttrycka radioaktivitet) per kilogram av din kroppsvikt.

Dosen behöver inte justeras om du är 65 år eller äldre eller om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.

Administrering av Xofigo och hur proceduren utförs

Xofigo kommer att injiceras långsamt med en kanyl i en av dina vener (intravenöst). Sjukvårdspersonalen kommer att spola den intravenösa katetern eller kanylen med koksaltlösning före och efter injektionen.

Behandlingslängd

- Xofigo ges en gång var 4:e vecka tills du har fått totalt 6 injektioner.
- Det finns inga tillgängliga data för säkerhet och effekt för behandling med mer än 6 Xofigo-injektioner.

Efter administrering med Xofigo

- Försiktighet bör iakttas vid hantering av material, som t.ex. sängkläder, som kommer i kontakt med kroppsvätskor (som spill av urin, avföring, kräkningar etc.). Xofigo utsöndras huvudsakligen via avföringen. Läkaren kommer att tala om för dig om du behöver vidta några särskilda försiktighetsåtgärder efter att du har fått det här läkemedlet. Kontakta läkaren om du har några frågor.

Om du har givits för stor mängd av Xofigo

En överdos är osannolik.

Om oavsiktlig överdosering sker kommer läkaren att sätta in lämplig understödjande behandling och kontrollera dig med avseende på förändringar i antalet blodkroppar och symtom från magtarmkanalen (t.ex. diarré, illamående, kräkning).

Om du har fler frågor om användningen av Xofigo, kontakta den läkare som ansvarar för behandlingen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna hos patienter som får Xofigo är:

- **minskat antal blodplättar** (trombocytopeni),
- **minskat antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar** (neutropeni, som kan medföra en ökad infektionsrisk).

Läkaren kommer att ta blodprover innan behandlingen påbörjas och före varje injektion för att kontrollera antalet blodkroppar och blodplättar (se även avsnitt 2).

Kontakta läkaren omedelbart om du märker följande symtom eftersom de kan vara tecken på trombocytopeni eller neutropeni (se ovan):

- **onormala blåmärken,**
- mer **blödning** än normalt efter en skada,
- **feber,**
- eller om du verkar få många **infektioner.**

De vanligaste biverkningarna hos patienter som får Xofigo (mycket vanliga [kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer]) är:

- **diarré, illamående, kräkning och trombocytopeni (minskat antal blodplättar).**

Risk för uttorkning: tala om för läkaren om du har något av följande symtom: yrsel, ökad törst, minskad urinproduktion eller torr hud eftersom det kan vara symtom på uttorkning. Det är viktigt att undvika uttorkning genom att dricka mycket.

Andra biverkningar listas nedan efter hur vanliga de är:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- minskat antal vita blodkroppar (leukopeni)
- minskat antal neutrofiler, en typ av vita blodkroppar (neutropeni, som kan medföra en ökad infektionsrisk)
- minskat antal röda och vita blodkroppar och blodplättar (pancytopeni)
- reaktioner vid injektionsstället (t.ex. hudrodnad (erytem), smärta och svullnad)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- minskat antal lymfocyter, en typ av vita blodkroppar (lymfopeni)

Xofigo bidrar till din samlade långsiktiga kumulativa exponering för strålning. Långsiktig kumulativ exponering för strålning kan öka risken för att utveckla cancer (framför allt skelettcancer och leukemi) och ärftliga avvikelser. Inget fall av cancer orsakad av Xofigo har rapporterats i kliniska studier med en uppföljningstid på upp till tre år.

Kontakta läkare om du upplever symtom som smärta, svullnad eller domningar i käken, ”en tung känsla i käken” eller tandlossning. Fall av *osteonekros i käken* (död vävnad i käkbenet som främst ses hos patienter som har behandlats med bifosfonater) har inträffat hos patienter som behandlats med Xofigo. Samtliga fall har endast påträffats hos patienter som fått bifosfonater innan eller samtidigt med Xofigo-behandling och kemoterapi innan behandling med Xofigo.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xofigo ska förvaras

Du behöver inte förvara detta läkemedel. Specialisten ansvarar för att detta läkemedel förvaras i lämpliga lokaler. Förvaring av radioaktiva läkemedel kommer att ske i enlighet med nationella bestämmelser för radioaktivt material.

Följande information är endast avsedd för specialisten:

Xofigo får inte användas efter det utgångsdatum som anges på injektionsflaskan och blybehållaren.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Xofigo får inte användas om det är missfärgat, innehåller partiklar eller om behållaren är skadad.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** är: radium Ra-223-diklorid (radium-223-diklorid).
En ml lösning innehåller 1100 kBq radium-223-diklorid, motsvarande 0,58 ng radium-223 vid referensdatumet.
En injektionsflaska innehåller 6 ml lösning (6600 kBq radium-223-diklorid vid referensdatumet).
- **Övriga innehållsämnen** är: vatten för injektionsvätskor, natriumcitrat, natriumklorid och saltsyra (se slutet av avsnitt 2 för mer information om natrium).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xofigo är en klar och färglös injektionsvätska, lösning. Det levereras i en injektionsflaska av ofärgat glas försluten med en grå gummipropp av bromobutyl klädd med folie och aluminiumförsegling. Injektionsflaskan innehåller 6 ml lösning. Den förvaras i en blybehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norge

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:
Den fullständiga produktresumén för Xofigo sitter längst bak i den tryckta bipacksedeln i förpackningen och kan rivas av, för att ge hälso- och sjukvårdspersonal ytterligare vetenskaplig och praktisk information om administreringen och användningen av detta radiofarmaceutiska läkemedel.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDENA FÖR FÖRSÅLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för radium-223 diklorid är CHMP:s slutsatser följande:

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) har tillhandahållit en utförlig genomgång av data från kliniska prövningar samt data som samlats in efter marknadsintroduktionen angående Xofigos potentiella roll vid dehydrering. Även om dessa data inte stödjer ett direkt kausalt samband så är relationen mellan potentiell dehydrering och långvariga anfall av kräkningar och diarré väl etablerade. Baserat på detta utfall uppdateras avsnitt 4.4 i produktresumén med försiktighetsåtgärder angående risken för dehydrering.

Därmed, med hänsyn till informationen i den granskade periodiska säkerhetsrapporten, ansåg PRAC:s rapportör att uppdatering av produktinformationen av läkemedel innehållande Radium-223 diklorid var motiverad.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för radium-223 diklorid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller radium-223 diklorid anser är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.