

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Xofigo 1100 kBq/ml stungulyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

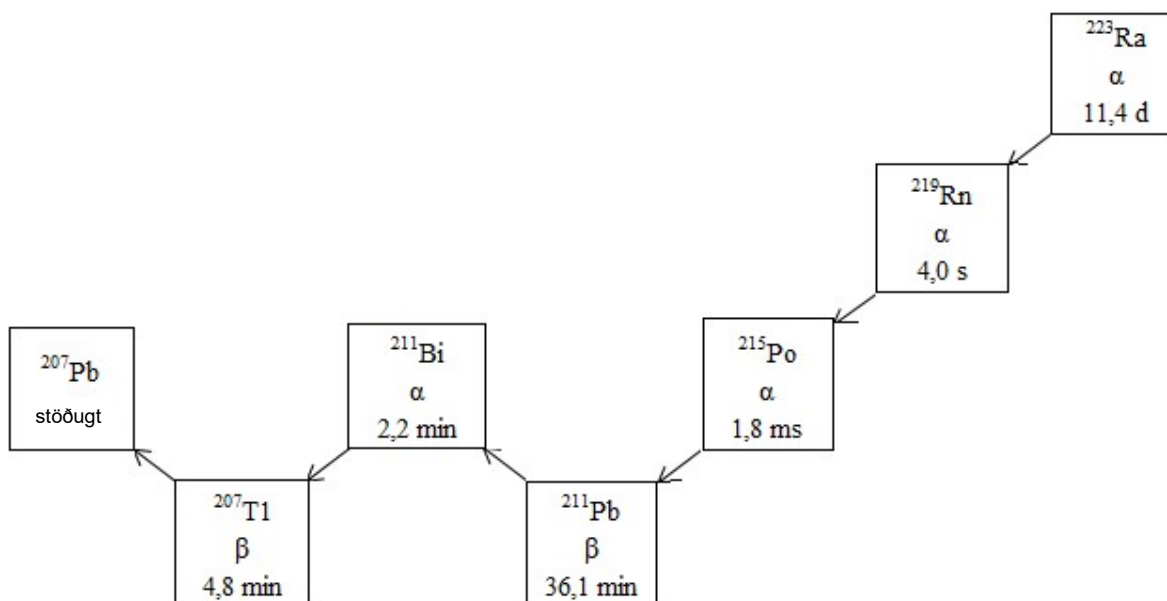
Hver ml af lausn inniheldur 1.100 kBq radíum Ra 223 díklóríð (radíum-223 díklóríð) sem jafngildir 0,58 ng af radíum-223 við viðmiðunardagsetningu. Radíum er til staðar í lausninni sem frí jón.

Hvert hettuglas inniheldur 6 ml af lausn (6,6 MBq radíum-223 díklóríð við viðmiðunardagsetningu).

Radíum-223 sendir frá sér alfaeindir og er með helmingunartímann 11,4 daga. Sértek virkni radíums-223 er 1,9 MBq/ng.

Sex þrepa sundrun radíums-223 í blý-207 verður gegnum afleiður með stuttan líftíma og henni fylgir losun ýmissa alfa-, beta- og gammaeinda með mismunandi orku og losunarmöguleika. Sá hluti orku sem losnar frá radíum-223 og afleiðum þess sem alfaeindir er 95,3% (orkusvið sem nemur 5,0 – 7,5 MeV). Sá hluti sem losnar sem betaeindir er 3,6% (meðalorka er 0,445 MeV og 0,492 MeV) og sá hluti sem losnar sem gammageislun er 1,1% (orkusvið sem nemur 0,01 – 1,27 MeV).

Mynd 1: Radíum-223 keðja sundrunar ásamt eðlisfræðilegum helmingunartíma og sundrunarhætti:



Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 0,194 mmól (sem jafngildir 4.5 mg) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus, jafnþrýstin lausn með pH gildi á milli 6,0 og 8,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Xofigo sem einlyfjameðferð eða samhliða hliðstæðu leysipáttar gulbúskeikju (LHRH) er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð (mCRPC), með meinvörp í beinum sem valda einkennum, og engin þekkt meinvörp í innnyflum, ef um er að ræða versnun eftir a.m.k. tvær mismunandi fyrri altækar meðferðir við mCRPC (aðrar en með LHRH hliðstæðum) eða ef sjúklingar geta ekki gengist undir neina altæka meðferð við mCRPC sem er í boði (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Xofigo skal aðeins gefið af einstaklingum sem hafa heimild til að meðhöndla geislavirk lyf við tilteknar klínískar aðstæður (sjá kafla 6.6) og eftir að sérhæfður læknir hefur metið ástand sjúklings.

Skammtar

Skammtaáætlun fyrir Xofigo er 55 kBq virkni á kg líkamsþyngdar, gefið með 4 vikna millibili í 6 inndælingum.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun við meira en 6 inndælingar af Xofigo.

Sjá nánari leiðbeiningar í kafla 12 um hvernig reikna skuli það magn sem gefa skal.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Enginn heildarmunur kom fram hvað varðar öryggi eða verkun hjá öldruðum (≥ 65 ára) og yngri sjúklingum (< 65 ára) í fasa III rannsókninni.

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Xofigo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Þar sem radíum-223 umbrotar hvorki í lifur né skilst út með galli er ekki búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf radíum-223 díklóríðs.

Ekki er talin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínísku fasa III rannsókninni varð ekki vart við marktækan mun á öryggi eða verkun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi annars vegar (kreatínínúthreinsun [CLCR]: 50 til 80 ml/mín.) og eðlilega nýrnastarfsemi hins vegar. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með í meðallagi skerta (CLCR: 30 til 50 ml/mín.) nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta (CLCR < 30 ml/mín.) nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Þar sem útskilnaður með þvagi er lítill og megin brotthvarfsleiðin er með hægðum er hins vegar ekki búist við að skert nýrnastarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf radíum-223 díklóríðs.

Ekki er talin þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Notkun Xofigo sem meðferð við blöðruhálskirtilskrabbameini á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Xofigo er til notkunar í bláæð. Það skal gefa með hægri inndælingu (venjulega allt að 1 mínútu).

Skola þarf innrennisslöngu eða dælu með jafnþrýstinni natríum klóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til inndælingar fyrir og eftir inndælingu með Xofigo.

Sjá frekari leiðbeiningar um notkun lyfsins í kafla 6.6 og 12.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota Xofigo ásamt abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Notkun samhliða abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni eða öðrum altækum krabbameinsmeðferðum en LHRH hliðstæðum

Áfangagreining í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, án einkenna eða með vægum einkennum, og versnandi sjúkdóm með meinvörpum í beinum, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyf, sýndi aukna hættu á beinbrotum og leitni til aukinnar dánartíðni í hópi sjúklinga sem fengu Xofigo ásamt abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni (sjá kafla 5.1). Því má ekki nota Xofigo samhliða abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Xofigo við notkun samhliða öðrum altækum krabbameinsmeðferðum en LHRH hliðstæðum. Mögulegt er að hættan á dauðsföllum og beinbrotum sé aukin. Því er ekki mælt með samhliða notkun radíum-223 og annarra altækra krabbameinsmeðferða en LHRH hliðstæða.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi það hvenær öruggt er að gefa Xofigo eftir meðferð með abiraterón asetati samhliða prednisóni/prednisólóni og öfugt. Byggt á helmingunartíma brotthvarfs fyrir Xofigo og abiraterón er ráðlagt að hefja ekki næstu meðferð með Xofigo fyrr en a.m.k. 5 dögum eftir síðustu gjöf abiraterón asetats samhliða prednisóni/prednisólóni. Ekki skal hefja næstu altæku krabbameinsmeðferð fyrr en a.m.k. 30 dögum eftir síðustu gjöf Xofigo.

Meðferð sjúklinga með meinvörp í beinum án einkenna eða með vægum einkennum

Vart varð við aukna hættu á dauðsföllum og beinbrotum í klínískri rannsókn þar sem Xofigo var bætt við abiraterón asetat og prednisón/prednisólón hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án einkenna eða með vægum einkennum, sem ekki svaraði hormónahvarfsmeðferð.

Ekki hefur verið sýnt fram á árangur af meðferð með Xofigo hjá fullorðnum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð og eingöngu einkennalaus meinvörp í beinum. Því er ekki mælt með notkun Xofigo til meðferðar hjá fullorðnum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð og eingöngu einkennalaus meinvörp í beinum. Hjá fullorðnum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð og meinvörp í beinum með vægum einkennum skal meta vandlega ávinning af meðferð til þess að tryggja að hann vegi þyngra en áhættan og hafa ber í huga að líklega þarf mikla beinkímfrumnavirkni til þess að hljóta ávinning af meðferð (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með lítinn fjölda meinvarpa í beinum tengdan beinkímfrumum

Í klínískum rannsóknum varð vart við aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum með færri en 6 meinvörp í beinum en ekki var sýnt fram á tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar lifun. Fyrirfram tilgreind greining á undirhópum sýndi einnig að heildarlifun batnaði ekki marktækt hjá sjúklingum með heildargildi

ALP (alkalískur fosfatasi) sem nam < 220 ein./l. Því er ekki ráðlagt að nota radíum-223 handa sjúklingum með lítinn fjölda meinvarpa í beinum tengdan beinkímfrumum (sjá kafla 5.1).

Beinmergsbæling

Tilkynnt hefur verið um beinmergsbælingu, einkum blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, hvítornafæð og blóðkornafæð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með Xofigo (sjá kafla 4.8).

Því þarf að meta blóðhag sjúklinga í upphafi og í hvert sinn sem nýr skammtur af Xofigo er gefinn. Fyrir fyrstu lyfjagjöf skal heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) vera $\geq 1,5 \times 10^9/l$, blóðflagnafjöldi $\geq 100 \times 10^9/l$ og blóðrauði $\geq 10,0$ g/dl. Fyrir síðari lyfjagjöf skal ANC vera $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og blóðflagnafjöldi $\geq 50 \times 10^9/l$. Ef þessi gildi lagast ekki innan 6 vikna eftir síðustu lyfjagjöf með Xofigo, þrátt fyrir hefðbundna meðferð, skal aðeins halda áfram frekari meðferð með Xofigo að loknu vandlegu mati á ávinningi og áhættu.

Sýna skal aðgát við meðferð sjúklinga með vísbendingar um beinmergsskort, t.d. í kjölfar fyrri frumudrepani krabbameinslyfjameðferðar og/eða geislameðferðar (EBRT) og sjúklinga með krabbamein í blóðruhálskirtli og langt gengna dreifða íferð í beinum (EOD4; “ofurskönnun”). Aukin tíðni aukaverkana á blóð, svo sem daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar, sást hjá þessum sjúklingum í III. stigs rannsókninni (sjá kafla 4.8).

Öryggi og virkni frumudrepani krabbameinslyfjameðferðar eftir meðferð með Xofigo hefur ekki verið staðfest. Takmarkaðar upplýsingar sem fyrir hendi eru, benda til þess að sjúklingar sem fá krabbameinslyfjameðferð eftir Xofigo meðferð hafi verið með svipaðan blóðhag og sjúklingar sem fengu krabbameinslyfjameðferð eftir meðferð með lyfleysu (sjá einnig kafla 5.1).

Crohns sjúkdómur og sáraristilbólga

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Xofigo hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu. Þar sem Xofigo skilst út með hægðum, getur geislunin leitt til versunar á bráðum bólgusjúkdómi í þörmum. Því skal einungis gefa Xofigo eftir vandlegt mat á áhættu og ávinningi hjá sjúklingum með bráðan bólgusjúkdóm í þörmum.

Þrýstingur á mænu

Hjá sjúklingum með ómeðhöndlaðan, yfirvofandi eða staðfestan þrýsting á mænu, skal ljúka hefðbundinni meðferð, samkvæmt klínískri ábendingu, áður en meðferð með Xofigo er hafin eða hafin að nýju.

Beinbrot

Xofigo eykur hættu á beinbrotum. Í klínískri rannsókn jók það að bæta Xofigo við abiraterón asetat og prednisón/prednisólón tíðni beinbrota u.þ.b. þrefalt í arminum sem fékk meðferð með Xofigo (sjá kafla 4.8 og 5.1). Vart hefur orðið við aukna hættu á beinbrotum, einkum hjá sjúklingum með sögu um beinþynningu og sjúklingum með færri en 6 meinvörp í beinum. Talið er að Xofigo safnist upp á stöðum þar sem umsetning beina er mikil svo sem þar sem beineyðing á sér stað (beinþynning) eða þar sem beinbrot (örsprungu) hefur nýlega átt sér stað og þar með eykst hættan á beinbrotum. Aðrir þættir á borð við samhliða notkun stera geta aukið enn frekar hættu á beinbrotum.

Áður en notkun radíum-223 er hafin skal meta vandlega ástand beina (t.d. með sindurritun, beinþéttnimælingu) og hættu sjúklinga á beinbroti við upphaf meðferðar (t.d. beinþynningu, færri en 6 meinvörp í beinum, lyf sem auka hættu á beinbrotum, lágan líkamsþyngdarstuðul) og framkvæma náði eftirlit í a.m.k. 24 mánuði. Íhuga skal fyrirbyggjandi aðgerðir á borð við notkun bisfosfónata eða denósúmabs áður en meðferð er hafin í fyrsta skipti eða að nýju með Xofigo (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með mikla hættu á beinbroti í upphafi skal meta ávinning af meðferð vandlega til að vege upp á móti áhættunni. Hjá sjúklingum með beinbrot skal festa brotið með bæklunarskurðaðgerð áður en meðferð með Xofigo er hafin eða hafin að nýju.

Beindrep í kjálka

Ekki er hægt að útiloka aukna hættu á beindrepi í kjálka (ONJ) hjá sjúklingum sem fá meðferð með bisfosfónötum og Xofigo. Greint var frá beindrepi í kjálka í III. stigs rannsókninni hjá 0,67% sjúklinga (4/600) í Xofigo armi, borið saman við 0,33% sjúklinga (1/301) í lyfleysuarmi rannsóknarinnar. Allir sjúklingarnir með beindrep í kjálka höfðu hins vegar fengið eða fengu samhliða bisfosfónöt (t.d. zoledronic sýru) og höfðu gengist undir krabbameinslyfjameðferð (t.d. docetaxel).

Önnur krabbamein

Xofigo eykur uppsöfnun almennrar langtíma geislunarútsetningu sjúklinga. Því getur langtíma uppsöfnun geislunar tengst hugsanlega aukinni hættu á krabbameini og erfðagöllum. Sérstaklega getur verið aukin hætta á beinsarkmeini, mergrangvaxtarheilkenni og hvítblæði. Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik krabbameins af völdum Xofigo í klínískum rannsóknum við eftirfylgni í allt að þrjú ár.

Eituráhrif á meltingarveg

Xofigo eykur tíðni niðurgangs, ógleði og uppkasta (sjá kafla 4.8) sem getur leitt til vökvaskorts. Fylgjast á vandlega með vökvaneyslu og vökvabúskap sjúklinga. Ráðleggja á sjúklingum að leita lækniástoðar ef þeir finna fyrir alvarlegum eða þrálátum niðurgangi, ógleði eða uppköstum. Sjúklingum sem sýna ummerki eða einkenni vökvaskorts eða of lítills blóðrúmmáls á að veita tafarlausa meðferð.

Hjálpæfni með þekkta verkun

Byggt á magninu sem gefið er, getur lyfið innihaldið allt að 2,35 mmól (54 mg) natríum í skammti sem jafngildir 2,7% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar klínískar rannsóknir á milliverkunum.

Þar sem ekki er hægt að útiloka milliverkanir við kalsíum og fosföt, skal íhuga að taka hlé á þessum viðbótarefnum og/eða D-vítamíni nokkrum dögum áður en Xofigo meðferð er hafin.

Samhliða krabbameinslyfjameðferð með Xofigo kann að auka áhrif beinmergsbælingar (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun samhliða krabbameinslyfjameðferðar með Xofigo.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir hjá körlum

Dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með Xofigo. Vegna hugsanlegra áhrifa á sæðisframleiðslu í tengslum við geislameðferð, skal ráðleggja karlmönnum að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og allt að 6 mánuðum eftir að meðferð lýkur með Xofigo.

Meðganga og brjóstgjöf

Xofigo er ekki ætlað konum. Xofigo skal ekki nota handa konum sem eru eða kunna að vera þungaðar eða eru með barn á brjósti.

Frijósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Xofigo á frijósemi manna.

Byggt á dýrarrannsóknnum er mögulega hættu á því að geislun frá Xofigo geti haft áhrif á frijósemi (sjá kafla 5.3). Karlkyns sjúklingar ættu að leita ráðlegginga varðandi varðveislu sæðis fyrir meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Xofigo hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Upplýsingar um öryggi Xofigo eru byggðar á gögnum 600 sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Xofigo í fasa III rannsókninni.

Þær aukaverkanir sem **oftast** varð vart við ($\geq 10\%$) hjá sjúklingum sem fengu Xofigo voru niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðflagnafæð og beinbrot.

Alvarlegustu aukaverkanirnar voru blóðflagnafæð og daufkyrningafæð (sjá kafla 4.4 og „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér á eftir).

Tafla yfir aukaverkanir

Þær aukaverkanir sem fram komu við notkun Xofigo koma fram í töflunni hér á eftir (sjá Töflu 1). Þær eru flokkaðar eftir líffæraflokkum. Notast er við mest viðeigandi MedDRA hugtak til að lýsa tiltekinni aukaverkun, samheitum hennar og tengdum kvillum.

Aukaverkanir lyfja úr klínískum rannsóknum eru flokkaðar eftir tíðni. Tíðni er skilgreind sem: mjög algeng ($\geq 1/10$), algeng ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæf ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Xofigo

| Flokkun eftir líffærum (MedDRA) | Mjög algengar | Algengar | Sjaldgæfar |
|---|----------------------------------|---|----------------|
| Blóð og eitlar | Blóðflagnafæð | Daufkyrningafæð Blóðkornafæð Hvítkornafæð | Eitilfrumnafæð |
| Meltingarfæri | Niðurgangur Uppköst Ógleði | | |
| Stoðkerfi og bandvefur | Beinbrot | | Beinþynning |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | | Aukaverkanir á stungustað | |

Lýsing á völdum aukaverkunum

Beinbrot

Xofigo eykur hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum dró samtímis notkun bisfosfónata eða denósúmabs úr tíðni beinbrota hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með radíum-223. Beinbrot hafa komið fyrir í allt að 24 mánuði eftir fyrsta skammtinn af radíum-223.

Blóðflagnafæð og daufkyrningafæð

Blóðflagnafæð (öll stig) kom fram hjá 11,5% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Xofigo og 5,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Blóðflagnafæð af stigi 3 og 4 kom fram hjá 6,3% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Xofigo og hjá 2% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4). Á heildina litið var tíðni blóðflagnafæðar af stigi 3 og 4 minni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið docetaxel áður (2,8% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Xofigo samanborið við 0,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu) en hjá sjúklingum sem höfðu fengið docetaxel áður (8,9% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Xofigo samanborið við 2,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Í EOD4 (“ofurskönnun”) sjúklingum, var greint frá blóðflagnafæð (af öllum stigum) hjá 19,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Xofigo og hjá 6,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Stig 3 og 4 af blóðflagnafæð kom fram hjá 5,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Xofigo og hjá 6,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt var um daufkyrningafæð (öll stig) hjá 5% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Xofigo og hjá 1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Daufkyrningafæð af stigi 3 og 4 kom fram hjá 2,2% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Xofigo og hjá 0,7% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Á heildina litið var tíðni daufkyrningafæðar af stigi 3 og 4 minni hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið docetaxel áður (0,8% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Xofigo samanborið við 0,8% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu) en hjá sjúklingum sem höfðu fengið docetaxel áður (3,2% hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Xofigo samanborið við 0,6% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu).

Í fasa I rannsókn komu lágildir daufkyrninga- og blóðflagnafjölda fram 2 til 3 vikum eftir lyfjagjöf staks skammts af Xofigo í bláæð.

Aukaverkanir á stungustað

Tilkynnt var um aukaverkanir á stungustað af stigi 1 og 2, svo sem roða, sársauka og þrota hjá 1,2% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Xofigo og hjá 0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Afleidd illkynja æxli

Xofigo stuðlar að útsetningu sjúklings fyrir almennri langtíma uppsöfnun geislunar. Langtímauppsöfnun geislunar tengist hugsanlega aukinni hættu á krabbameini og erfðagöllum. Einkum er aukin hættu á beinsarkmeini, mergmisvaxtarheilkenni og hvítblæði.

Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik krabbameins af völdum Xofigo í klínískum rannsóknum við eftirfylgni í allt að þrjú ár.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hefur verið tilkynnt um ofskömmtun Xofigo fyrir slysi í klínískum rannsóknum.

Ekki er til neitt sérstakt mótefni. Ef um er að ræða ofskömmtun fyrir slysi skal hefja almenna stuðningsmeðferð, þar með talið eftirlit með hugsanlegum eiturverkunum á blóð og meltingarfæri.

Stakir skammtar af Xofigo, með virkni allt að 276 kBq á kg líkamsþyngdar, voru metnir í fasa I klínískri rannsókn og ekki varð við neinar eiturverkanir sem kölluðu á takmörkun skammta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geislavirk lyf til lækninga, önnur geislavirk lyf til lækninga, ýmis geislavirk lyf til lækninga, ATC-flokkur: V10XX03.

Verkunarháttur

Xofigo er lyf til lækni meðferðar sem gefur frá sér alfaeindir.

Virki hluti þess er radíum-223 (sem radíum-223 díklóríð) sem líkir eftir kalsíum og hefur sértæka sækni í bein, einkum svæði þar sem meinvörp eru í beinum, með því að mynda flóka með hýdroxýapatíti, steinefni sem finnst í beinum. Mikill línulegur orkuflutningur efna sem losa alfaeindir (80 keV/ μm) leiðir til þess að hátt hlutfall tvíþátta DNA rofnar í nærliggjandi æxlisfrumum, sem veldur öflugum frumudrepani áhrifum. Viðbótaráhrif á nærumhverfi æxlisins, þ.m.t. beinkímfrumur (osteoblasts) og beinætur (osteoclasts) eiga einnig þátt í virkni lyfsins *in vivo*. Svið alfaeindarinnar frá radíum-223 er innan við 100 μm (innan við 10 þvermál frumna) sem lágmarkar skemmdir á eðlilegum vef.

Lyfhrif

Samanbórið við lyfleysu var verulegur munur, Xofigo í vil, á öllum fimm lífmerkjum í sermi hvað varðar umsetningu beina sem rannsökuð voru í slembiraðaðri II. stigs rannsókn (merki um beinmyndun: alkalískur fosfatasi beina [ALP], heildar ALP og prókollagen I N própeptíði [PINP], merki um uppsog beina: krossstengjandi telópeptíð losað af C-enda kollagens af gerð I / krossstengt telópeptíð losað af C-enda kollagens af gerð I í sermi [S-CTX-I] og krossstengt C-telópeptíð úr kollageni af gerð I [ICTP]).

Raflífeðlisfræði hjartans / lenging QT-bils

Engin marktæk lenging QTc sást eftir inndælingu Xofigo í æð, borið saman við lyfleysu, í undirhópi 29 sjúklinga í III. stigs rannsókninni (ALSYMPCA).

Verkun og öryggi

Klínískt öryggi og verkun Xofigo voru metin í tvíblindri, slembiraðaðri, margskammta, fasa III, fjölsetra rannsókn (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) á sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð með meinvörp í beinum með einkennum. Sjúklingar með meinvörp í innnyflum og illkynja eitlastækkanir sem voru stærri en 3 cm voru útilokaðir.

Megin verkunarendapunktur var heildarlifun. Helstu viðbótarendapunktur voru m.a. tími fram að atvikum tengdum beinum (symptomatic skeletal events (SSE)), tími fram að breytingum á gildi alkalískos fosfatasa (ALP), tími fram að breytingum á gildi PSA, viðbrögð við heildargildi ALP og afturhvarf til eðlilegra gilda ALP.

Við lokadagsetningu fyrirfram áætlaðrar bráðabirgðagreiningar (staðfestingargreining) var alls 809 sjúklingum slembiraðað 2:1 til að fá Xofigo 55 kBq/kg í bláæð á 4 vikna fresti í 6 lotur (N=541) auk bestu viðurkenndrar meðferðar, eða samsvarandi lyfleysu og bestu viðurkenndrar meðferðar (N=268). Besta viðurkennda meðferð fól t.d. í sér staðbundna geislameðferð með ytri geislun, bisfosfónöt, barkstera, andkarlhormón, estrógen, estramústín eða ketókónasól.

Uppfærð lýsandi greining á öryggi og heildarlifun var framkvæmd á 921 slembiröðuðum sjúklingum áður en sjúklingum var víxlað (þ.e. sjúklingum í lyfleysuhópnum var boðið að fá meðferð með Xofigo).

Lýðfræðileg einkenni og einkenni sjúkdóms í upphafi (þýði bráðabirgðagreiningar) voru svipuð í hópnum sem fengu Xofigo og þeim sem fengu lyfleysu og eru sýnd hér á eftir fyrir Xofigo:

- meðalaldur sjúklinga var 70 ár (á bilinu 49 til 90 ára).
- 87% sjúklinga sem tóku þátt höfðu ECOG frammistöðustig 0-1.
- 41% fengu bisfosfónöt.

- 42% sjúklinga höfðu ekki fengið docetaxel áður þar sem það var ekki talið henta þeim eða þeir neituðu að fá docetaxel.
- 46% sjúklinga fann ekki fyrir neinum sársauka eða af WHO stigi 1 (án einkenna eða með lítil einkenni) og 54% fundu fyrir sársauka af WHO stigi 2-3.
- 16% sjúklinga voru með <6 meinvörp í beinum, 44% sjúklinga voru með 6 til 20 meinvörp í beinum, 40% sjúklinga voru með fleiri en 20 meinvörp í beinum eða mörg greinileg æxli á myndgreiningu (superscan).

Meðan á meðferð stóð fengu 83% sjúklinga leysipáttar gulbúskveikju örva (LHRH örva) og 21% sjúklinga fengu samhliða andkarlhormón.

Niðurstöður bæði bráðabirgðagreiningarinnar og uppfærðu greiningarinnar leiddu í ljós að heildarlífur var mun lengri hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Xofigo auk bestu stuðningsmeðferðar en hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu auk bestu stuðningsmeðferðar (sjá töflu 2 og mynd 2). Hærrí tíðni dauðsfalla af völdum krabbameina sem ekki voru í blöðruhálskirtli kom fram í lyfleysuhópi (26/541; 4,8% í Xofigo armi borið saman við 23/268; 8,6% í lyfleysuarmi).

Tafla 2: Lífurniðurstöður úr fasa III ALSYMPCA rannsókninni

| | Xofigo | Lyfleysa |
|--|-----------------------|--------------------|
| Bráðabirgðagreining | N = 541 | N = 268 |
| Fjöldi (%) dauðsfalla | 191 (35,3%) | 123 (45,9%) |
| Miðgildi heildarlífunar (mánuðir) (95% CI) | 14,0 (12,1 – 15,8) | 11,2 (9,0 – 13,2) |
| Áhættuhlutfall ^b (95% CI) | 0,695 (0,552 – 0,875) | |
| p-gildi ^a (2-hliða) | 0,00185 | |
| Uppfærð greining | N = 614 | N = 307 |
| Fjöldi (%) dauðsfalla | 333 (54,2%) | 195 (63,5%) |
| Miðgildi heildarlífunar (mánuðir) (95% CI) | 14,9 (13,9 – 16,1) | 11,3 (10,4 – 12,8) |
| Áhættuhlutfall ^b (95% CI) | 0,695 (0,581 – 0,832) | |

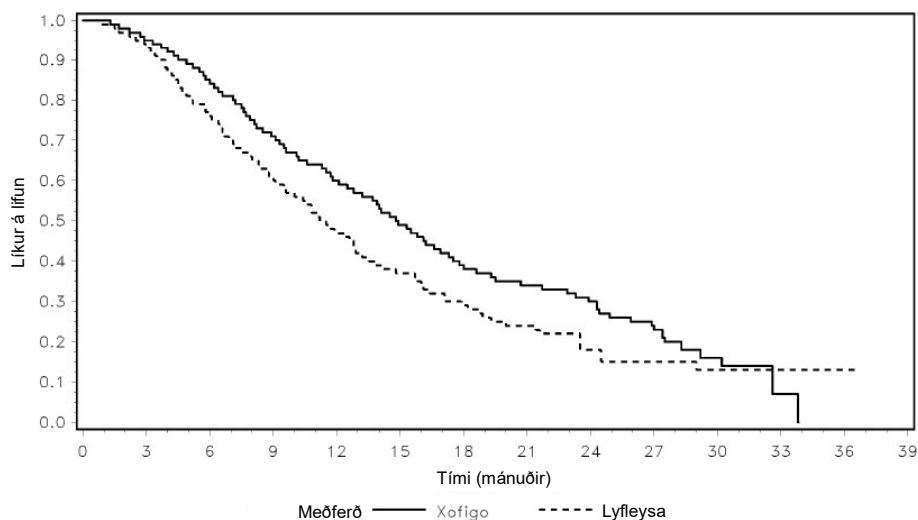
CI = öryggisbil

^a Fasa 3 rannsóknin ALSYMPCA var stöðvuð með tilliti til verkunar eftir bráðabirgðagreininguna.

Þar sem uppfærða greiningin fylgir aðeins með til lýsingar er ekkert p-gildi gefið upp.

^b Áhættuhlutfall (Xofigo fram yfir lyfleysu) < 1 er Xofigo í vil.

Mynd 2: Kaplan-Meier heildarlífunarferlar (uppfærð greining)



Fjöldi sjúklinga í áhættuhóp

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| Xofigo | 614 | 578 | 504 | 369 | 277 | 178 | 105 | 60 | 41 | 18 | 7 | 1 | 0 | 0 |
| Lyfleysa | 307 | 288 | 228 | 157 | 104 | 67 | 39 | 24 | 14 | 7 | 4 | 2 | 1 | 0 |

Niðurstöður bráðabirgðagreiningarinnar og uppfærðu greiningarinnar sýndu einnig verulega framför hvað varðar alla helstu viðbótar endapunkta í Xofigo arminum samanborið við lyfleysuarminn (sjá töflu 3). Gögn sem sýna tíma fram að atviki í tengslum við framgang ALP sýndu tölfræðilega marktæka yfirburði hvað varðar nálgun eðlilegs gildis ALP og ALP svörun í viku 12.

Tafla 3: Aðrir verkunarendapunktur úr fasa III ALSYMPCA rannsókninni (uppfærð greining)

| | | Nýgengi [fjöldi (%) sjúklinga] | | Greining á tíma fram að atviki (95% CI) [miðgildi fjölda mánaða] Áhættuhlutfall < 1 Xofigo í vil | | | p-gildi |
|---|--|-----------------------------------|---------------------|---|------------------------------|------------------------|-----------|
| | | Xofigo N = 541 | Lyfleysa N = 268 | Xofigo N = 541 | Lyfleysa N = 268 | | |
| Atvik tengd beinum (SSE) | Endapunktur SSE samsetningarinnar^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 |
| | Geislameðferð með ytri geislun til verkjastillingar | 122 (22,6%) | 72 (26,9%) | 17,0 (12,9–NE) | 10,8 (7,9–NE) | 0,649 (0,483–0,871) | 0,00375 |
| | Þrýstingur á mænu | 17 (3,1%) | 16 (6,0%) | NE | NE | 0,443 (0,223–0,877) | 0,01647 |
| | Inngrip með skurðaðgerð | 9 (1,7%) | 5 (1,9%) | NE | NE | 0,801 (0,267–2,398) | 0,69041 |
| | Beinbrot | 20 (3,7%) | 18 (6,7%) | NE | NE | 0,450 (0,236–0,856) | 0,01255 |
| Heildar framgangur ALP^c | | 79 (14,6%) | 116 (43,3%) | NE | 3,7 (3,5–4,1) | 0,162 (0,120–0,220) | < 0,00001 |
| Framgangur PSA^d | | 288 (53,2%) | 141 (52,6%) | 3,6 (3,5–3,7) | 3,4 (3,3–3,5) | 0,671 (0,546–0,826) | < 0,00015 |

ALP = alkalískur fosfatasi; CI = öryggisbil; NE = ekki hægt að meta; PSA = sérstakur mótefnavaki blöðruhálskirtils; SSE = atvik tengd beinum

a Skilgreint sem atvik einhvers eftirfarandi: Geislameðferð með ytri geislun til verkjastillingar, eða stakt beinbrot, eða þrýstingur á mænu, eða bæklunarskurðaðgerð í tengslum við æxli.

b Ekki hægt að meta vegna ónógs fjölda atvika eftir miðgildi

c Skilgreint sem $\geq 25\%$ aukning miðað við grunnviðmið/lággildi.

d Skilgreint sem $\geq 25\%$ aukning og aukning á heildargildi sem nemur ≥ 2 ng/ml miðað við grunnviðmið/lággildi.

Lifunargreining hjá undirhópi

Lifunargreining hjá undirhópi sýndi stöðugan ávinning hvað varðar lifun með meðferð með Xofigo, óháð samhliða notkun bisfosfónata í upphafi og fyrri notkun docetaxels.

Ekki var unnt að sýna fram á tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar heildarlifun hjá undirhópum sjúklinga með færri en 6 meinvörp (áhættuhlutfall (HR) fyrir radíum-223 miðað við lyfleysu 0,901; 95% CI [0,553–1,466], $p=0,674$) eða heildar alkalískan fosfatasa í upphafi (ALP) < 220 ein./l (HR 0,823; 95% CI [0,633–1,068], $p=0,142$) í III. stigs ALSYMPCA rannsókninni. Því getur verkun reynst minni hjá sjúklingum með litla beinkímfrumnávirgni í meinvörpum í beinum.

Lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði (HRQOL, *Health Related Quality of Life*) voru metin í III. stigs ALSYMPCA rannsókninni með sértækum spurningalistum: EQ-5D (almennt mælitæki) og FACT-P (sértækt mælitæki fyrir blöðruhálskirtilskrabbamein). Báðir hópar upplifðu skerðingu á lífsgæðum. Skerðing á lífsgæðum var hægari í hópnum sem fékk Xofigo borið saman við lyfleysu, meðan á meðferð stóð, mælt með EQ-5D nytjastigi (-0,04 samanborið við -0,109; $p = 0,001$), EQ-5D VAS stig (Visual Analogue health status scores) sem einstaklingar tilkynntu sjálfir um (-2,661 samanborið við -5,860; $p = 0,018$) og FACT-P heildarstig (-3,880 samanborið við -7,651; $p = 0,006$) en náði ekki mikilvægum lágmarks mun sem hefur verið birtur. Takmarkaðar vísbendingar eru um að seinkun á heilsutengdum lífsgæðum haldist lengur en meðferðartímabilið.

Verkjustilling

Niðurstöður úr III. stigs ALSYMPCA rannsókninni varðandi tíma fram að geislameðferð með ytri geislun (EBRT) til verkjustillingar og fækkun sjúklinga sem tilkynna beinverki sem aukaverkun í Xofigo hópnum bendir til jákvæðra áhrifa á beinverki.

Síðari notkun frumudrepandi efna

Meðan á 2:1 slembiröðuðu ALSYMPCA rannsókninni stóð fengu 93 (15,5%) sjúklingar í Xofigo hópnum og 54 (17,9%) sjúklingar í lyfleysuhópnum frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð á mismunandi tímum eftir síðustu meðferð. Enginn greinilegur munur kom fram á rannsóknargildum blóðs hjá hópnum tveimur.

Notkun samhliða abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni

Lagt var mat á klíniska verkun og öryggi þess að hefja samtímis meðferð með Xofigo, abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni í slembiraðaðri, fjölsetra III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (ERA-223 rannsóknin) hjá 806 sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, án einkenna eða með vægum einkennum og með meinvörp í beinum, sem ekki höfðu áður fengið krabbameinslyf. Blindun var aflétt af rannsókninni fyrr en áætlað hafði verið, að ráði óháðrar gagnaeftirlitsnefndar (Independent Data Monitoring Committee). Við áfangagreininguna sást aukin tíðni beinbrota (28,6% borið saman við 11,4%) og lækkað miðgildi heildarlífunar (30,7 mánuðir samanborið við 33,3 mánuði, HR 1,195; 95% CI [0,950 – 1,505], $p=0,13$) hjá sjúklingum sem fengu Xofigo ásamt abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xofigo hjá öllum undirhópnum barna við öllu sem fellur undir önnur krabbamein (nema æxla í miðtaugakerfi, blóðmyndandi æxla og æxla í eitilvef) og við mergæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Almennt

Upplýsingar varðandi lyfjahvörf, dreifingu í líkamanum og geislunarmælingar voru fengnar úr þremur I. stigs rannsóknum. Upplýsingar varðandi lyfjahvörf voru fengnar hjá 25 sjúklingum við skammta með virkni á bilinu 51 til 276 kBq/kg. Upplýsingar um lyfjahvörf, dreifingu í líkamanum og geislunarmælingar voru fengnar hjá 6 sjúklingum við skammt með virkni sem nam 110 kBq/kg, gefinn tvisvar með 6 vikna millibili, og hjá 10 sjúklingum við skammt með virkni sem nam 55, 110 eða 221 kBq/kg.

Frásög

Xofigo er gefið með inndælingu í bláæð og hefur því 100% aðgengi.

Dreifing og upptaka í líffæri

Í kjölfar inndælingar í bláæð fer úthreinsun radíums-223 hratt fram úr blóðinu og það berst að mestu leyti í bein og meinvörp í beinum, eða skilst út um þarma.

Fimmtán mínútum eftir inndælingu voru u.þ.b. 20% þeirrar virkni sem sprautað hafði verið enn til staðar í blóðinu. Eftir 4 klst. voru u.þ.b. 4% þeirrar virkni sem sprautað hafði verið enn til staðar í blóðinu og hún var komin niður í innan við 1% 24 klst. eftir inndælingu. Dreifingarrúmmálið var meira en blóðmagnið, sem gefur til kynna dreifingu ú í úthólf.

10 mínútum eftir inndælingu kom fram virkni í beinum og þörmum. 4 klst. eftir inndælingu var að meðaltali u.þ.b. 61% af geislavirkum skammti til staðar í beinum og u.þ.b. 49% í þörmum.

Ekki varð vart við neina marktæka upptöku í öðrum líffærum, svo sem hjarta, lifur, nýrum, þvagblöðru eða milta, 4 klst. eftir inndælingu.

Umbrot

Radíum-223 er samsæta sem sundrast og umbrotnar ekki.

Brotthvarf

Útskilnaður í hægðum er megin brotthvarfsleiðin úr líkamanum. U.þ.b. 5% skiljast út með þvagi og engin merki eru um útskilnað um lifur með galli.

Mælingar á líkamanum í heild 7 dögum eftir inndælingu (eftir leiðréttingu vegna sundrunar) gefa til kynna að 76% gefinnar virkni skiljist að meðaltali út úr líkamanum. Brotthvarfstíðni radíum-223 díklóríðs úr meltingarvegi verður fyrir áhrifum af miklum breytileika í viðverutíma í þörmum hjá heildarþýði, en eðlileg tíðni hægða eru frá einu sinni á dag til einu sinni í viku.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlörf radíum-223 díklóríðs voru línuleg á virknibilinu sem rannsakað var (51 til 276 kBq/kg).

Frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

Börn

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Xofigo hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar aukaverkanir

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta hjá rottum voru megin niðurstöðurnar minnkuð þyngdaraukning, breytingar á blóðgildum, minnkun alkalín fosfatasa í sermi og breytingar á beinmerg í smásjá (eyðing blóðmyndandi frumna, trefjun), milta (viðbótar blóðfrumnamyndun utan beinmergs) og beinum (eyðing beinfrumna, beinmyndunarfrumna, beinátfrumna, mein í trefja- og beinvef, röskun/skemmd í köstum/vaxtarlínu). Þessar niðurstöður tengdust skerðingu á myndun blóðfrumna af völdum geislunar og minnkaðri beinmyndun og komu fram frá og með minnsta skammti með virkni sem nam 22 kBq á kg líkamsþyngdar (0,4 sinnum ráðlagður klínískur skammtur).

Hjá hundum varð vart við blóðfræðilegar breytingar frá og með minnsta skammti með virkni sem nam 55 kBq/kg, sem var ráðlagður klínískur skammtur. Vart varð við eiturverkanir á merg hjá hundum sem urðu til þess að takmarka þurfti skammta eftir staka lyfjagjöf með 497 kBq radíum-223 díklóríði á kg líkamsþyngdar (9 sinnum ráðlagður klínískur virkniskammtur).

Eftir endurtekna gjöf á klínískt ráðlögðum skammti með virkni sem nemur 55 kBq á hvert kg líkamsþyngdar einu sinni á 4 vikna fresti í 6 mánuði, fengu tveir hundar brot í mjaðmagrind án tilfærslu. Vegna beineyðingar í bjálkabeini á öðrum stöðum í beinagrind dýranna í mismiklu magni, er ekki hægt að útiloka skyndilegt brot vegna beineyðingar. Klínískt mikilvægi þessara uppgötvana er ekki ljóst.

Sjónulos kom fram hjá hundum í kjölfar stakrar inndælingar með skömmtum með virkni sem nam 166 og 497 kBq á kg líkamsþyngdar (3 og 9 sinnum ráðlagður klínískur skammtur), en ekki í kjölfar endurtekinnar lyfjagjafar með ráðlögðum klínískum skammti með virkni sem nam 55 kBq á kg líkamsþyngdar einu sinni á 4 vikna fresti í 6 mánuði. Nákvæmur verkunarháttur sjónuloss er ekki þekktur en heimildir gefa til kynna að upptaka radíums fari einkum fram í glærvoð (*tapetum lucidum*) í augum hunda. Þar sem menn hafa ekki glærvoð er klínísk þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn ekki ljós. Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik sjónuloss í klínískum rannsóknum.

Ekki varð vart við neinara vefjafræðilegar breytingar í líffærum sem höfðu með útskilnað radíum-223 díklóríðs að gera.

Vart varð við sarkmein í beinum, sem eru þekkt áhrif beinsækinna geislavirkra kjarnategunda, við skammta sem höfðu klíniska þýðingu hjá rottum 7 – 12 mánuðum eftir að meðferð var hafin. Ekki varð vart við sarkmein í beinum í rannsóknum á hundum. Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik sarkmeina í beinum í klínískum rannsóknum á Xofigo. Hættan á því að sjúklingar fái sarkmein í bein við útsetningu fyrir radíum-223 er ekki ljós eins og er. Einnig var tilkynnt um æxlisbreytingar, aðrar en sarkmein í beinum í langtíma (12 til 15 mánuðir) rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum (sjá kafla 4.8).

Eiturverkanir á fóstur/ Eiturverkanir á æxlun

Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska. Yfirleitt valda geislavirkar kjarnategundir áhrifum á æxlun og þroska.

Mjög lítil fjöldi afbrigðilegra sáðfrumna kom fram í fáeinum sáðpíplum í eistum karlkyns rotta í kjölfar stakrar lyfjagjafar með ≥ 2270 kBq/kg líkamsþyngdar af radíum-223 díklóríði (≥ 41 sinnum ráðlögð klínísk virkni). Að öðru leyti virtust eistun virka eðlilega og eðlilegt magn sáðfrumna var í eistnalypsum. Separ í legi (í stoðvef legslímu) komu fram hjá kvenkyns rottum í kjölfar stakrar eða endurtekinnar lyfjagjafar með ≥ 359 kBq/kg líkamsþyngdar af radíum-223 díklóríði ($\geq 6,5$ sinnum ráðlögð klínísk virkni).

Þar sem radíum-223 dreifist að mestu leyti í bein er mjög lítil hættan á aukaverkunum í kynkirtlum karlmanna hjá krabbameinssjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð, en ekki er hægt að útiloka þær (sjá kafla 4.6).

Eiturverkanir á erfðæfni/Krabbameinsvaldandi áhrif

Rannsóknir á stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrifum Xofigo hafa ekki verið framkvæmdar. Almenn er talið að geislavirkar kjarnategundir valdi eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Lyfjafræðilegt öryggi

Ekki varð vart við marktæk áhrif á mikilvæg líffærakerfi, þ.e. hjarta og æðakerfi (hundar), öndunarfæri eða miðtaugakerfi (rottur), í kjölfar lyfjagjafar með stökum virkniskömmtum frá 497 til 1100 kBq á kg líkamsþyngdar (9 [hundar] til 20 [rottur] sinnum ráðlögð klínísk virkni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf
Natríum sítrat
Natríum klóríð
Saltsýra, þynnt

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

28 dagar

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geyma skal Xofigo samkvæmt reglum sem gilda í hverju landi fyrir sig um geislavirk efni.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaust hettuglas úr gleri af gerð I með gráum brómóbútýl gúmmítappa með eða án málmklæddrar þynnu úr etýlentetraflúoretýlen (ETFE), í báðum tilvikum með álinnsigli, sem inniheldur 6 ml af stungulyfi, lausn.

Hettuglasið er geymt í blýpotti.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar leiðbeiningar

Geislavirk lyf skulu aðeins móttækin, notuð og gefin af einstaklingum sem hafa heimild til meðhöndlunar þeirra við skilgreindar klínískar aðstæður. Móttaka þeirra, geymsla, notkun, flutningur og förgun eru háð reglum og/eða viðeigandi leyfum til þess bær opinbers aðila.

Xofigo skal meðhöndlað af notanda á þann hátt að það standist bæði kröfur um öryggi varðandi geislavirkni og gæðastaðla fyrir lyf. Viðhafa skal viðeigandi varúðarráðstafanir varðandi smitgát.

Geislavarnir

Gamma geislunin í tengslum við sundrun radíum-223 og afleiður þess gerir það kleift að mæla geislavirkni Xofigo og greina mengun með hefðbundnum tækjum.

Lyfjagjöf geislavirkra lyfja tengist hugsanlegri hættu fyrir aðra einstaklinga vegna utanaðkomandi geislunar eða mengunar af völdum líkamsvessa, svo sem vegna snertingar við þvag, hægðir eða uppköst. Því þarf að viðhafa varúðarráðstafanir vegna geislunar samkvæmt reglum sem gilda í hverju landi fyrir sig og á hverjum stað. Gæta skal varúðar þegar hlutir sem komist hafa í snertingu við slíka líkamsvessa eru handleiknir, svo sem rúmföt. Þó radíum-223 losi fyrst og fremst alfaeindir hefur gamma og beta geislun verið sett í samhengi við sundrun radíum-223 og geislavirkar samsætur sem það leiðir af sér. Útsetning fyrir ytri geislun í tengslum við meðhöndlun skammta sjúklings er mun lægri en tíðkast með önnur geislalyf til lækninga þar sem sú geislavirkni sem er gefin er yfirleitt undir 8 MBq. Samkvæmt ALARA („As Low As Reasonably Achievable“) reglunni varðandi það að draga sem mest úr áhrifum er hins vegar ráðlagt að lágmarka viðverutíma á geislunarsvæðum, hámarka fjarlægð frá geislunarsvæðum og nota viðeigandi hlífðarbúnað.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða efnum sem notuð eru í tengslum við undirbúning eða lyfjagjöf í samræmi við gildandi reglur og meðhöndla sem geislavirkan úrgang. Öll efni og áhöld sem notuð eru til undirbúnings Xofigo lyfjagjafar skal meðhöndla sem geislavirkan úrgang.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/873/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. nóvember 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. júní 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. GEISLUNARMÆLINGAR

Mótttekinn geislaskammtur var reiknaður út byggt á klínískum gögnum um dreifingu í líkamanum. Mótteknir skammtar voru reiknaðir út með OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**Nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), sem er hugbúnaður byggður á MIRD algríminu (Medical Internal Radiation Dose) sem er víða notað fyrir viðurkenndar geislavirkar kjarnategundir sem gefa frá sér beta og gamma geisla. Hvað varðar radíum-223, sem losar fyrst og fremst alfaeindir, voru gefnar frekari forsendur hvað varðar þarma, rauðan merg og beinfrumur/beinmyndandi frumur, til þess að veita sem nákvæmasta útreikninga á mótteknum skömmtum Xofigo, með tilliti til þess sem komið hefur fram um dreifingu þess í líkamanum og sértækra einkenna (sjá töflu 4).

Tafla 4: Útreiknaður mótttekinn geislaskammtur á líffæri

| Marklíffæri | Alfa ¹ geislun (Gy/MBq) | Beta geislun (Gy/MBq) | Gamma geislun (Gy/MBq) | Heildar- skammtur (Gy/MBq) | Frávíks- stuðull (%) |
|---------------------------------|--|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Nýrnaheittur | 0,00000 | 0,00002 | 0,00009 | 0,00012 | 56 |
| Heili | 0,00000 | 0,00002 | 0,00008 | 0,00010 | 80 |
| Brjóst | 0,00000 | 0,00002 | 0,00003 | 0,00005 | 120 |
| Gallblöðruveggur | 0,00000 | 0,00002 | 0,00021 | 0,00023 | 14 |
| Neðri ristilveggur ² | 0,00000 | 0,04561 | 0,00085 | 0,04645 | 83 |
| Smáþarmaveggur | 0,00319 | 0,00360 | 0,00047 | 0,00726 | 45 |
| Magaveggur | 0,00000 | 0,00002 | 0,00011 | 0,00014 | 22 |
| Efri ristilveggur ³ | 0,00000 | 0,03149 | 0,00082 | 0,03232 | 50 |
| Hjartaveggur | 0,00161 | 0,00007 | 0,00005 | 0,00173 | 42 |
| Nýru | 0,00299 | 0,00011 | 0,00011 | 0,00321 | 36 |
| Lifur | 0,00279 | 0,00010 | 0,00008 | 0,00298 | 36 |
| Lungu | 0,00109 | 0,00007 | 0,00005 | 0,00121 | -- ⁴ |
| Vöðvar | 0,00000 | 0,00002 | 0,00010 | 0,00012 | 41 |
| Eggjastokkar | 0,00000 | 0,00002 | 0,00046 | 0,00049 | 40 |
| Bris | 0,00000 | 0,00002 | 0,00009 | 0,00011 | 43 |
| Rauður mergur | 0,13217 | 0,00642 | 0,00020 | 0,13879 | 41 |
| Beinmyndandi frumur | 1,13689 | 0,01487 | 0,00030 | 1,15206 | 41 |
| Húð | 0,00000 | 0,00002 | 0,00005 | 0,00007 | 79 |
| Milta | 0,00000 | 0,00002 | 0,00007 | 0,00009 | 54 |
| Eistu | 0,00000 | 0,00002 | 0,00006 | 0,00008 | 59 |
| Hóstarkirtill | 0,00000 | 0,00002 | 0,00003 | 0,00006 | 109 |
| Skjaldkirtill | 0,00000 | 0,00002 | 0,00005 | 0,00007 | 96 |
| Þvagblöðruveggur | 0,00371 | 0,00016 | 0,00016 | 0,00403 | 63 |
| Leg | 0,00000 | 0,00002 | 0,00023 | 0,00026 | 28 |
| Líkaminn í heild | 0,02220 | 0,00081 | 0,00012 | 0,02312 | 16 |

¹Þar sem engin upptaka radíums-223 átti sér stað í flestum mjúkvæfjum sem skoðaðir voru var alfa hluti heildarskammts á líffæri skráður sem núll fyrir þessi líffæri

²LLI: neðri ristilveggur

³ULI: efri ristilveggur

⁴Gögn um dreifingu skammts til lungna byggjast á líkanaútreikningum sem notast við uppsafnaða virkni í blóði yfir tíma hjá öllum þáttakendum

Tíðni og alvarleiki aukaverkana á blóð sem fram komu í klínískum rannsóknum á Xofigo eru mikið minni en búast mætti við með tilliti til útreiknaðra skammta á rauðan merg. Þetta kann að tengjast dreifingu geislunar alfaeinda þar sem geislunarskammtur á rauðan merg er ekki samfelldur.

12. LEIÐBEININGAR UM BLÖNDUN GEISLAVIRKRA LYFJA

Skoða skal lyfið fyrir notkun. Xofigo er tær, litlaus lausn og ekki skal nota hana ef hún er upplituð, ef agnir koma fram eða ef ílátið er gallað.

Xofigo er lausn sem er tilbúin til notkunar og ekki skal þynna hana eða blanda við aðrar lausnir.

Hvert hettuglas er aðeins einnota.

Reikna skal út það magn sem gefa skal viðkomandi sjúklingi með hliðsjón af eftirfarandi:

- Líkamsþyngd sjúklings (kg)
- Skammtur (55 kBq/kg líkamsþyngdar)
- Geislavirknistyrkur lyfsins (1100 kBq/ml) á viðmiðunardegi. Viðmiðunardagsetningin kemur fram á hettuglasinu og áletrun blýlattsins.

- Stuðull til leiðréttingar á sundrun (DK, decay correction) til að leiðrétta raunverulega sundrun radíums-223. Tafla yfir sundrunarstuðla fylgir hverju hettuglasi sem hluti af bæklingi (á undan fylgiseðli).

Staðfesta skal magn geislavirkni í gefnu magni með mælingu í viðeigandi kvörðuðum virknikvarða.

Heildarmagn sem á að gefa sjúklingi er reiknað sem hér segir:

$$\text{Magn sem á að gefa (ml)} = \frac{\text{Líkamsbyngd (kg)} \times \text{virkni (55 kBq/kg líkamsbyngdar)}}{\text{sundrunarstuðull} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU
OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Noregur

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing | Tímamörk |
|--|----------|
| Markaðsleyfishafi skal framkvæma og leggja fram niðurstöður fyrir slembiræða, opna, fjölsetra IV. stigs rannsókn í samræmi við samþykktu rannsóknaráætlun til þess að lýsa nánar verkun og öryggi, einkum hættu á beinbrotum, hættu á myndun meinvarpa í innnyflum og eitlum við notkun radíum-223 við ábendingu sem hefur fengið markaðsleyfi. | Q3 2025 |
| Rannsóknaráætlunin skal fela í sér lagskipta slembiræðun sjúklinga eftir heildargildum ALP. | |
| Markaðsleyfishafi skal framkvæma og leggja fram niðurstöður fyrir I. stigs rannsókn á dreifingu í líkamanum í samræmi við samþykktu rannsóknaráætlun til þess að lýsa nánar samhenginu hvað varðar alvarleika sjúkdóms, skammt og dreifingu radíum-223 í meinvörp í beinum samanborið við staði þar sem beinheilsa er skert (t.d. beinþynning) og aftur samanborið við eðlilega beinabyggingu. | Q1 2023 |

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

BLÝÍLÁT

1. HEITI LYFS

Xofigo 1100 kBq/ml stungulyf, lausn
radíum Ra 223 díklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af lausn inniheldur 1.100 kBq radíum Ra 223 díklóríð (radíum-223 díklóríð) sem jafngildir 0,58 ng af radíum-223 við viðmiðunardagsetningu.

Hvert hettuglas inniheldur 6 ml af lausn (6,6 MBq radíum-223 díklóríð við viðmiðunardagsetningu).

3. HJÁLPAEFNI

Vatn fyrir stungulyf, natríum sítrat, natríum klóríð, saltsýra. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

6 ml

1100 kBq/ml kl. 12 (CET) viðm.dags.: [DD/MM/ÁÁÁÁ]

6,6 MBq/hettuglas kl. 12 (CET) viðm.dags.: [DD/MM/ÁÁÁÁ]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF



8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geyma skal lyfið samkvæmt reglum sem gilda í hverju landi fyrir sig um geislavirk efni.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

[Bayer merki]

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/873/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUDKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Xofigo 1100 kBq/ml stungulyf, lausn
radíum Ra 223 díklóríð
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6 ml
6,6 MBq/hettuglas kl. 12 (Mið-Evróputími) viðmið.dags.: [DD/MM/ÁÁÁÁ]

6. ANNAD



[Bayer logo]

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Xofigo 1100 kBq/ml stungulyf, lausn radíum Ra 223 díklóríð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins sem hefur umsjón með meðferðinni ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Xofigo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xofigo
3. Hvernig nota á Xofigo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xofigo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Xofigo og við hverju það er notað

Þetta lyf inniheldur virka efnið radíum Ra 223 díklóríð (radíum-223 díklóríð).

Xofigo er notað til að meðhöndla fullorðna með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli (sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð) sem heldur áfram að versna eftir a.m.k. tvær aðrar krabbameinsmeðferðir sem ekki var ætlað að viðhalda lágum gildum karlhormóna (hormónameðferð), eða sem geta ekki gengist undir neina aðra krabbameinsmeðferð. Krabbamein í blöðruhálskirtli sem svarar ekki hormónahvarfsmeðferð er krabbamein í blöðruhálskirtli (kirtill sem er hluti af æxlunarfærum karla) sem bregst ekki við meðferð sem dregur úr karlhormónum. Xofigo er eingöngu notað þegar sjúkdómurinn hefur dreifst í bein en ekki er vítað til hvort hann hafi dreifst til annarra innri líffæra og sjúkdómurinn veldur einkennum (t.d. verkjum).

Xofigo inniheldur geislavirka efnið radíum-223 sem líkir eftir kalsíum sem finnst í beinum. Þegar radíum-223 er dælt í sjúklinginn berst það þangað sem krabbameinið hefur dreifst í beininu og gefur frá sér skammdræga geisla (alfaeindir) sem drepur nálægar æxlisfrumur.

2. Áður en byrjað er að nota Xofigo

Ekki má nota Xofigo

Samhliða abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni (sem notuð eru saman við krabbameini í blöðruhálskirtli).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en þér er gefið Xofigo

- Ekki má gefa Xofigo samhliða abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni vegna hugsanlegrar aukningar á tíðni beinbrota og dauðsfalla. Auk þess er ekki ljóst hver áhrif Xofigo eru við samhliða notkun lyfja sem notuð eru til að meðhöndla krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Ef þú notar einhver þessara lyfja skaltu láta lækni þinn vita.
- Ef þú ætlar að taka Xofigo eftir meðferð með abiraterón asetati og prednisóni/prednisólóni þarftu að bíða 5 daga áður en meðferð er hafin með Xofigo.
- Ef þú ætlar að taka önnur krabbameinslyf eftir meðferð með Xofigo þarftu að bíða a.m.k. 30 daga áður en meðferð er hafin.
- Ekki er ráðlagt að nota Xofigo ef krabbamein í beinum er án einkenna, svo sem verkja.
- Xofigo getur valdið fækkun blóðfrumna og blóðflagna. **Áður en meðferð er hafin og á undan þeim skömmtum sem á eftir koma mun lækni þinn framkvæma blóðrannsókn.** Það fer eftir niðurstöðum slíkra rannsókna hvort lækni þinn ákveður að hefja meðferð, halda henni áfram eða hvort fresta þurfi meðferð eða hætta henni.
- Ef þú þjáist af **minnkaðri myndun blóðfrumna í beinmarg**, t.d. ef þú hefur fengið krabbameinslyfjameðferð (önnur lyf til þess að drepa krabbameinsfrumur) og/eða geislameðferð, getur þú verið í meiri áhættu og mun lækni þinn gæta varúðar við gjöf Xofigo.
- Ef krabbameinið hefur dreifst í bein í miklum mæli, eru einnig meiri líkur á að þú hafir minna af blóðfrumum og blóðflögum, svo lækni þinn mun gæta varúðar við meðferðina.
- Takmarkaðar upplýsingar sem fyrir hendi eru benda ekki til þess að mikill munur sé á framleiðslu blóðfrumna hjá sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð eftir meðferð með Xofigo samanborið við þá sem ekki fengu Xofigo.
- Engin gögn liggja fyrir um notkun Xofigo hjá sjúklingum með **Crohns sjúkdóm** (langvinnur bólgusjúkdómur í þörmum) eða með **sáraristilbólgu** (langvinn bólgur í ristli). Þar sem Xofigo skilst út með hægðum, getur bráður bólgusjúkdómur í þörmum orðið verri. Ef þú þjáist af þessum sjúkdómum mun lækni þinn íhuga vandlega hvort hægt sé að veita þér meðferð með Xofigo.
- Ef þú þjáist af ómeðhöndluðum **þrýstingi á mænu** eða ef líklegt er talið að þrýstingur á mænu sé að myndast (þrýstingur á mænutaugar sem getur stafað af æxli eða annarri meinsemd) mun lækni þinn fyrst meðhöndla þennan sjúkdóm með hefðbundinni meðferð áður en meðferð er hafin eða henni haldið áfram með Xofigo.
- Ef þú ert með **beinþynningu** eða veist til að þú sért í aukinni hættu á beinbrotum (t.d. **nýlegt beinbrot, stökk bein**), eða ef þú tekur eða hefur tekið **stera** (t.d. prednisón/prednisólón), skaltu láta lækni þinn vita. Hugsanlega ertu í aukinni hættu á beinbrotum. Lækni þinn kann að ávísar þér lyfi til að fyrirbyggja beinbrot áður en meðferð hefst með Xofigo eða áður en henni er haldið áfram.
- Ef þú færð **nýjan eða óvenjulegan verk eða þrota nærri beinum** fyrir meðferðina með Xofigo, meðan á henni stendur eða eftir að henni lýkur skaltu ráðfæra þig við lækni þinn.
- Ef þú hlýtur **beinbrot** mun lækni þinn fyrst meðhöndla beinbrotið áður en meðferð er hafin eða henni haldið áfram með Xofigo.
- Ef þú tekur eða hefur tekið **bisfosfónöt** eða hefur undirgengist krabbameinslyfjameðferð áður en meðferð með Xofigo hefst, segðu læknum frá því. Ekki er hægt að útiloka hættu á beindrepi í kjálka (dauður vefur í kjálkabeini sem aðallega sést hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með bisfosfónötum) (sjá kafla 4).
- Xofigo eykur uppsöfnun almennrar langtíma geislunar sem þú ert útsettur fyrir. Langtíma uppsöfnun geislunar tengist hugsanlega aukinni hættu á krabbameini (sérstaklega krabbameini í beinum og hvítblæði) og erfðafrávikum. Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik krabbameins af völdum Xofigo í klínískum rannsóknum við eftirfylgni í allt að þrjú ár.

Lækni þinn mun gera rannsóknir á beinheilsu þinni áður en hann ákveður hvort þú megir fá Xofigo. Meðan á meðferðinni stendur og í 2 ár eftir að meðferð er hafin með Xofigo mun lækni þinn hafa áframhaldandi eftirlit með beinheilsu þinni.

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum og unglíngum.

Notkun annarra lyfja samhliða Xofigo

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum við önnur lyf.

Xofigo má ekki gefa samhliða abirateróni og prednisóni/prednisólóni vegna möguleika á aukinni hættu á beinbrotum eða dauðsfalli. Auk þess er ekki ljóst hver áhrif Xofigo eru við samhliða notkun annarra lyfja sem dreifast um allan líkamann og notuð eru til að meðhöndla krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum. Ef þú notar einhver þessara lyfja skaltu láta lækinn vita.

Ef þú tekur eða hefur tekið bisfosfónöt, önnur lyf til að vernda beinheilsu eða stera (t.d. prednisón/prednisólón) fyrir meðferð með Xofigo skaltu láta lækinn vita. Hugsanlega ertu í aukinni hættu á beinbrotum.

Ef þú tekur kalsíum, fosföt og/eða D-vítamín, mun lækinn íhuga vandlega hvort þú þurfir að hætta tímabundið töku þessara efna áður en þú hefur meðferð með Xofigo.

Engar upplýsingar liggja fyrir um **notkun Xofigo samtímis krabbameinslyfjum** (öðrum lyfjum til þess að drepa krabbameinsfrumur).

Samhliða notkun Xofigo og krabbameinslyfjameðferðar kann að ýta enn frekar undir fækkun blóðfrumna og blóðflagna. Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og brjóstagið

Xofigo er ekki ætlað konum og ekki má gefa það konum sem eru eða kunna að vera þungaðar eða eru með barn á brjósti.

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ef þú stundar kynlíf með konu sem kann að verða þunguð er þér ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur með Xofigo og allt að 6 mánuðum eftir að henni lýkur.

Frjósemi

Hugsanleg hætta er á því að geislun frá Xofigo hafi áhrif á frjósemi. Spyrðu lækinn hvort þetta kunnir að hafa áhrif á þig, einkum ef þú ætlar þér að eignast börn síðar meir. Ráðlegt er að leita ráða varðandi varðveislu sæðis áður en meðferð hefst.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er talið að Xofigo hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Xofigo inniheldur natríum

Byggt á magninu sem gefið er, getur lyfið innihaldið allt að 54 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í skammti. Þetta jafngildir 2,7% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Xofigo

Strangar reglur gilda um notkun, meðhöndlun og förgun lyfja á borð við Xofigo. Það verður aðeins notað á sérstökum svæðum þar sem eftirlit er fyrir hendi. Þetta lyf er aðeins meðhöndlað og gefið af einstaklingum sem hafa hlotið þjálfun og eru hæfir til að nota það á öruggan hátt. Viðkomandi einstaklingar munu gæta þess sérstaklega að lyfið sé notað á öruggan hátt og gera þér grein fyrir því sem fram fer.

Skammturinn sem þú færð fer eftir líkamsþyngd þinni. Lækinn sem hefur umsjón með ferlinu mun reikna út hversu mikið skuli nota af Xofigo í þínu tilfalli.

Það magn sem ráðlagt er að gefa er 55 kBq (Becquerel, sú eining sem notuð er til þess að mæla geislavirkni) af Xofigo á kg líkamsþyngdar.

Engin þörf er á aðlögun skammta ef þú ert 65 ára eða eldri eða ef þú ert með lélega nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Framkvæmd Xofigo lyfjagjafar

Þú munt fá Xofigo inndælingu með nál í eina af æðum þínum. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun skola innrennisslönguna eða holnálina fyrir og eftir inndælinguna með saltlausn.

Lengd meðferðar

- Xofigo er gefið einu sinni á 4 vikna fresti, alls 6 inndælingar.
- Öryggi og virkni við gjöf Xofigo eftir fleiri en 6 inndælingar hefur ekki verið staðfest.

Eftir lyfjagjöf með Xofigo

- Gæta skal varúðar þegar hlutir sem komist hafa í snertingu við líkamsvespa (svo sem þvag, saur, uppsölu o.s.frv.) eru handleiknir, svo sem rúmföt. Xofigo skilst að mestu leyti út með hægðum. Læknirinn lætur þig vita ef þú þarft að viðhafa einhverjar sérstakar varúðarráðstafanir eftir að þú færð lyfið. Hafðu samband við lækninn ef spurningar vakna.

Ef gefinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ofskömmun er ólíkleg

Ef um er að ræða ofskömmun fyrir slysi mun læknirinn hins vegar framkvæma viðeigandi stuðningsaðgerðir og athuga hvort breytingar hafa orðið á fjölda blóðfrumna og hvort einkenni koma fram í meltingarfærum (t.d. niðurgangur, ógleði [flökurleiki], uppköst).

Leitið til læknisins sem hefur umsjón með meðferðinni ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Xofigo.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu Xofigo voru

- **fækkun blóðflagna** (blóðflagnafæð)
- **fækkun daufkyrninga, tiltekinnar tegundar hvítra blóðfrumna** (daufkyrningafæð sem getur aukið hættu á sýkingu).

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú tekur eftir eftirfarandi einkennum þar sem þau kunna að vera merki um blóðflagnafæð eða daufkyrningafæð (sjá hér á undan):

- **óvenjulegt mar,**
- meiri **blæðing** en venjulega eftir áverka,
- **hita,**
- eða ef þú færð oft **sýkingu.**

Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir áður en meðferð er hafin og fyrir hverja inndælingu til þess að athuga fjölda blóðfrumna og blóðflagna (sjá einnig kafla 2).

Þær aukaverkanir sem oftast koma fram hjá sjúklingum sem fá Xofigo (mjög algengar [kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum]) eru:

- **niðurgangur, ógleði (flökurleiki), uppköst og blóðflagnafæð (fækkun blóðflagna), beinbrot.**

Hætta á vökvaskorti: Segðu lækni þínum frá því ef þú ert með einhver eftirtalinna einkenna: sundl, aukinn þorsta, minnkaða þvagmyndun eða húðþurrk, þar sem þetta geta verið einkenni vökvaskorts. Mikilvægt er að forðast vökvaskort með því að drekka mikinn vökva.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir koma fram hér á eftir taldar upp eftir tíðni:

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðfrumna (hvítkornafæð)
- fækkun daufkyrninga, tiltekinnar tegundar hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð sem getur aukið hættu á sýkingu)
- fækkun hvítra og rauðra blóðfrumna og blóðflagna (blóðkornafæð)
- aukaverkanir á stungustað (t.d. húðroði [hörundsroði], verkir og þroti)

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- fækkun eitifrumna, tiltekinnar tegundar hvítra blóðfrumna (eitilfrumnaafæð).
- veikbyggð bein (beinþynning)

Xofigo eykur uppsöfnun almennrar langtíma geislunar sem þú ert útsettur fyrir. Langtíma uppsöfnun geislunar tengist hugsanlega aukinni hættu á krabbameini (sérstaklega krabbameini í beinum og hvítblæði) og erfðafrávikum. Ekki hefur verið tilkynnt um nein tilvik krabbameins af völdum Xofigo í klínískum rannsóknum við eftirfylgni í allt að þrjú ár.

Ef þú hefur einkenni eins og verk, bólgu eða dofa í kjálka (tilfinning um að kjálkinn sé þungur) eða tennur losna hafðu samband við lækinn. Fram hafa komið tilfelli *beindreps í kjálka* (dauður vefur í kjálkabeini sem sést aðallega hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með bisfosfónötum) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Xofigo. Öll þessi tilvik sáust einungis hjá sjúklingum sem fengu bisfosfónöt fyrir eða á sama tíma og meðferð með Xofigo og undirgengust krabbameinslyfjameðferð áður en þeir fengu meðferð með Xofigo.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Xofigo

Þú þarft ekki að geyma lyfið. Lyfið er geymt í vörslu sérfræðings á viðeigandi stað. Geymsla lyfsins mun vera í samræmi við reglur um geymslu geislavirkra efna á hverjum stað.

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar sérfræðingum

Ekki skal nota Xofigo eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu og á blýpottinum.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymsla Xofigo þarf að fara fram í samræmi við reglur um geislavirk efni.

Ekki má nota Xofigo ef í ljós kemur að það hefur breytt um lit, ef agnir eru til staðar eða ef ílátið er gallað.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Xofigo inniheldur

Virka innihaldsefnið er: radíum Ra 223 díklóríð (radíum-223 díklóríð).

Hver ml af lausn inniheldur 1100 kBq radíum-223 díklóríð, sem jafngildir 0,58 ng radíum-223 við viðmiðunardagsetningu.

Hvert hettuglas inniheldur 6 ml af lausn (6600 kBq radíum-223 díklóríð við viðmiðunardagsetningu).

Önnur innihaldsefni eru: vatn fyrir stungulyf, natríum sítrat, natríum klóríð og saltsýra (sjá lok kafla 2 varðandi frekari upplýsingar um natríum).

Lýsing á útliti Xofigo og pakkningastærðir

Xofigo er tært og litlaust stungulyf, lausn. Það kemur í hettuglasi úr ólituðu gleri sem lokað er með gráum gúmmítappa og álinnsigli. Hettuglasið inniheldur 6 ml af lausn. Það er geymt í blýpotti.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Noregur

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 (0)2-424 72 80

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 1 216 3300

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 (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Þessi bæklingur var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Xofigo í heild sinni fylgir með í pakkingunni sem viðbót aftast í fylgiseðli og er hægt að rífa það frá. Tilgangur þess er að veita heilbrigðisstarfsfólki frekari vísindalegar og hagnýtar upplýsingar um lyfjagjöf og notkun þessa geislalyfs.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu rannsóknarinnar á öryggi ofangreinds lyfs, án inngríps, sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Niðurstöður rannsóknarinnar sýna ekki aukna hættu á dauðsföllum eða dauðsföllum af völdum krabbameins við notkun við samþykktri ábendingu (meðferð eftir a.m.k. tvær fyrri meðferðir eða ef sjúklingar geta ekki gengist undir neina altæka meðferð við krabbameini í blöðruhálskirtli með meinvörpum, sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð, sem er í boði). Í ljósi tiltækra gagna varðandi lokaskýrslu rannsóknarinnar á öryggi ofangreinds lyfs, án inngríps, sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis, telur PRAC tilefni til að fjarlægja skilyrði markaðsleyfisins og gera samsvarandi breytingar á áætlun um áhættustjórnun.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra ályktana um niðurstöður rannsóknarinnar á ofangreindu lyfi telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af þessu lyfi sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.