

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

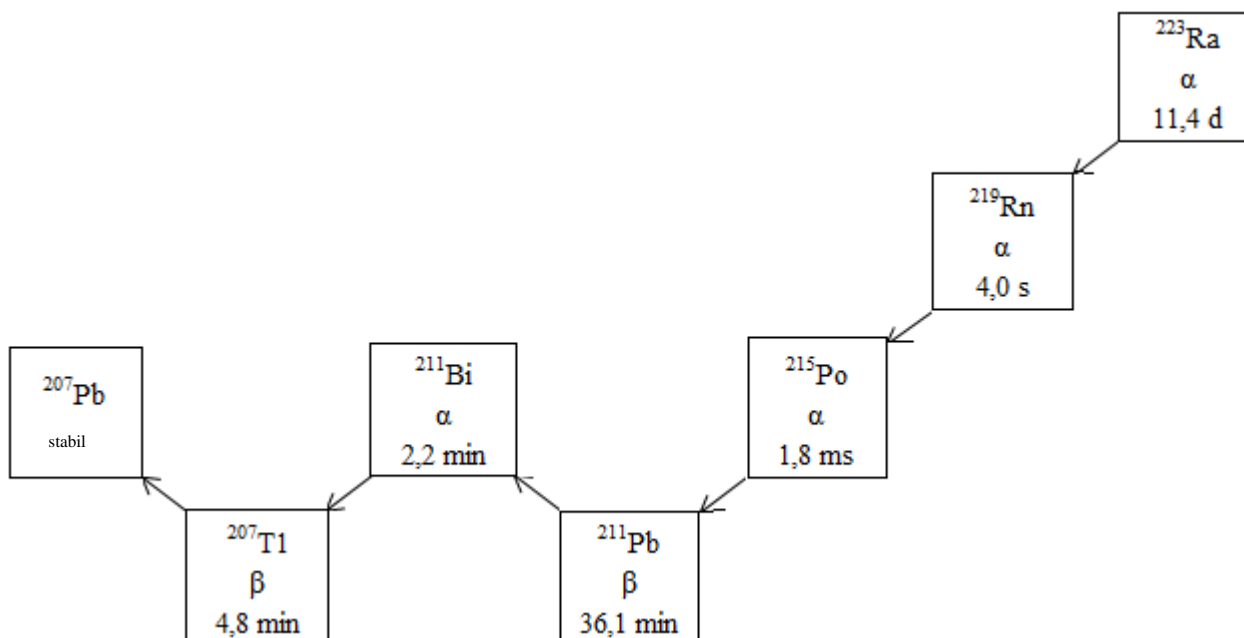
Hver ml opløsning indeholder 1100 kBq radium Ra223 dichlorid (radium-223 dichlorid), svarende til 0,58 ng radium-223 ved referencdatoen. Radium findes i opløsningen som en fri ion.

Hvert hætteglas indeholder 6 ml opløsning (6,6 MBq radium-223 dichlorid ved referencdatoen).

Radium-223 udsender alfapartikler med en halveringstid på 11,4 dage. Den specifikke aktivitet af radium-223 er 1,9 MBq/ng.

De seks trin i henfaldet af radium-223 til bly-207 (^{207}Pb) finder sted med dattermolekyler, der henfalder hurtigt, og følges af et antal alfa-, beta- og gammaemissioner med forskellige energier og emissionssandsynligheder. Fraktionen af energi emitteret fra radium-223 og dattermolekylerne som alfapartikler er 95,3 % (energiområde 5,0 - 7,5 MeV). Fraktionen, der emitteres som betapartikler er 3,6 % (gennemsnitlige energier er 0,445 MeV og 0,492 MeV), og fraktionen emitteret som gammastråling er 1,1 % (energiområde på 0,01 - 1,27 MeV).

Figur 1: Radium-223-henfald med fysiske halveringstider og henfaldsrute:



Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på
Hver ml opløsning indeholder 0,194 mmol (svarende til 4,5 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, isotonisk opløsning med en pH-værdi mellem 6,0 og 8,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xofigo som monoterapi eller i kombination med gonadotropinfrigørende hormon (LHRH)-analog er indiceret til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser i progression efter mindst to tidligere systemiske behandlinger af mCRPC (med andet end LHRH-analoger), eller som ikke er egnet til nogen tilgængelig systemisk mCRPC-behandling (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Xofigo må kun administreres af personer med bemyndigelse til at håndtere radioaktive lægemidler på dertil godkendte afdelinger (se pkt. 6.6) og efter patienten er blevet evalueret af en kvalificeret læge.

Dosering

Doseringen for Xofigo er en radioaktivitetsdosis på 55 kBq per kg legemsvægt, hver 4 uge i 24 uger dvs. i alt 6 injektioner.

Xofigos sikkerhed og virkning ved over 6 injektioner er ikke blevet undersøgt.

For detaljer om beregning af administreret volumen, se pkt. 12.

Særlige populationer

Ældre

Samlet set blev der ikke observeret nogen forskel i sikkerhed og virkning mellem ældre (i alderen ≥ 65 år) og yngre patienter (i alderen < 65 år) i fase III-studiet.

Ingen dosisjustering anses for at være nødvendig for ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Xofigos sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Da radium-223 hverken metaboliseres af leveren eller udskilles via galden, forventes en nedsat leverfunktion ikke at påvirke farmakokinetikken for radium-223 dichlorid.

Ingen dosisjustering anses for nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

I det kliniske fase III-studie blev der ikke observeret nogen relevante forskelle i sikkerhed eller virkning hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CLCR]: 50 til 80 ml/min) og normal nyrefunktion.

Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat (CLCR: 30 til 50 ml/min) nedsat nyrefunktion.

Der foreligger ingen data for patienter med svært (CLCR < 30 ml/min) nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

Da udskillelsen via urinen imidlertid er minimal, og den primære udskillelsesvej er via fæces, forventes en nedsat nyrefunktion ikke at påvirke farmakokinetikken af radium-223 dichlorid.

Ingen dosisjustering anses for nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse for Xofigo til den pædiatriske population med indikationen prostatacancer.

Administration

Xofigo er til intravenøs anvendelse. Det skal administreres via en langsom injektion (normalt af op til 1 minuts varighed).

Den intravenøse adgangsslange eller kanyle skal skylles med isotonisk natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, før og efter injektionen med Xofigo.

For yderligere instruktioner om brugen af lægemidlet, se pkt. 6.6 og 12.

4.3 Kontraindikationer

Xofigo er kontraindiceret i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon eller med andre systemiske cancerbehandlinger end LHRH-analoger.

En interimanalyse af et klinisk studie hos kemoterapinaive patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk kastrationsresistent prostatacancer og progressiv sygdom med knoglemetastaser, viste en øget risiko for frakturer og en tendens til øget mortalitet hos patienter, der fik Xofigo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon sammenlignet med patienter, der fik placebo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon (se pkt. 5.1).

Xofigo er derfor kontraindiceret i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon (se pkt. 4.3).

Sikkerhed og virkning af Xofigo i kombination med andre cancerbehandlinger end LHRH-analoger er ikke klarlagt. Det er muligt, at der er en øget risiko for mortalitet og frakturer. Kombinationen af radium-223 med andre systemiske cancerbehandlinger end LHRH-analoger bør derfor ikke anvendes.

Data for hvornår det er sikkert at administrere Xofigo efter behandling med abirateronacetat i kombination med prednison/prednisolon og omvendt er begrænset. Baseret på eliminationshalveringstiden for Xofigo og abirateronacetat anbefales det, at efterfølgende behandling med Xofigo ikke påbegyndes i mindst 5 dage efter den sidste administration af abirateronacetat i kombination med prednison/prednisolon. Efterfølgende systemisk cancerbehandling må ikke påbegyndes i mindst 30 dage efter den sidste administration af Xofigo.

Behandling af patienter med asymptomatiske eller let symptomatiske knoglemetastaser

Der blev observeret en øget risiko for dødsfald og frakturer i et klinisk studie, hvor Xofigo blev tilføjet abirateronacetat og prednison/prednisolon hos patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk kastrationsresistent prostatacancer.

Fordelen ved behandling med Xofigo hos voksne med kastrationsresistent prostatacancer og kun asymptomatiske knoglemetastaser er ikke klarlagt. Xofigo bør derfor ikke anvendes til behandling af voksne med kastrationsresistent prostatacancer og kun asymptomatiske knoglemetastaser. Hos voksne med kastrationsresistent prostatacancer og let symptomatiske knoglemetastaser, skal det vurderes nøje om fordelene opvejer risici ved behandlingen i betragtning af, at det er sandsynligt, at høj osteoblastisk aktivitet er nødvendig for at opnå en fordel af behandlingen (se pkt. 5.1).

Patienter med et lavt niveau af osteoblastiske knoglemetastaser

I kliniske studier havde patienter med færre end 6 knoglemetastaser en øget risiko for frakturer, og de havde ikke en statistisk signifikant overlevelsesfordel. En præspecificeret undergruppeanalyse viste også, at den samlede overlevelse ikke var signifikant forbedret hos patienter med et totalt alkalisk fosfatase < 220 E/l. Derfor bør radium-223 ikke anvendes til patienter med et lavt niveau af osteoblastiske knoglemetastaser (se pkt. 5.1).

Knoglemarvssuppression

Knoglemarvssuppression, især trombocytopeni, neutropeni, leukopeni og pancytopeni, er blevet rapporteret hos patienter i behandling med Xofigo (se pkt. 4.8).

Derfor skal den hæmatologiske evaluering af patienterne udføres ved baseline og før hver dosis Xofigo. Før den første administration skal det absolutte neutrofilantal (ANC) være $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytallet $\geq 100 \times 10^9/l$ og hæmoglobin $\geq 10,0$ g/dl. Før de efterfølgende administrationer skal ANC være $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytallet $\geq 50 \times 10^9/l$. Hvis disse værdier ikke forbedres i løbet af 6 uger efter den sidste administration af Xofigo trods standardbehandling, bør yderligere behandling med Xofigo kun fortsætte efter en nøje evaluering af fordele og risici.

Patienter med evidens for kompromitterede knoglemarvsreserver, f.eks. efter tidligere cytotoxisk kemoterapi og/eller strålebehandling (EBRT) eller prostatacancer patienter med fremskreden diffus infiltration af knoglerne (EOD4; ”superscan”), bør behandles med forsigtighed. Der blev set en øget forekomst af hæmatologiske bivirkninger som f.eks. neutropeni og trombocytopeni hos disse patienter under fase III-studiet (se pkt. 4.8).

Virkning og sikkerhed ved cytotoxisk kemoterapi efter behandling med Xofigo er ikke kendt. De begrænsede data, der er tilgængelige, tyder på, at patienter, der får kemoterapi efter Xofigo, har en hæmatologisk profil, der er sammenlignelig med profilen hos de patienter, der får kemoterapi efter placebo (se også pkt. 5.1).

Crohns sygdom og ulcerøs kolitis

Xofigos sikkerhed og virkning hos patienter med Crohns sygdom og med ulcerøs kolitis er ikke blevet undersøgt. Da Xofigo udskilles via fæces, kan stråling medføre en forværring af akut inflammatorisk tarmsygdom. Xofigo bør kun gives til patienter med akut inflammatorisk tarmsygdom efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici.

Rygmarvskompression

Hos patienter med ubehandlet truende eller manifest rygmarvskompression bør klinisk indiceret standardbehandling gennemføres, før behandlingen med Xofigo startes eller genoptages.

Knoglefrakturer

Xofigo øger risikoen for knoglefrakturer. I et klinisk studie førte tillæg af Xofigo til abirateronacetat og prednison/prednisolon til en tredobling af forekomsten af frakturer i Xofigo-armen (se pkt. 4.8 og 5.1). Der er blevet fundet en øget risiko for frakturer, især hos patienter med en anamnese med osteoporose og hos patienter med færre end 6 knoglemetastaser. Det menes, at Xofigo akkumulerer på steder med høj knogleomsætning, såsom steder med degenerativ knoglesygdom (osteoporose) eller nylige (mikro-)frakturer, hvilket øger risikoen for frakturer. Andre faktorer, såsom samtidig anvendelse af steroider, kan yderligere øge risikoen for frakturer.

Før behandling med radium-223 startes skal knoglestatus (f.eks. ved scintigrafi, måling af knogletæthed) og patienternes risiko for frakturer ved baseline (f.eks. osteoporose, færre end 6 knoglemetastaser, medicin, der øger risikoen for frakturer, lavt Body Mass Index (BMI)) vurderes nøje og overvåges nøje i mindst 24 måneder. Forebyggende foranstaltninger, såsom anvendelse af bisfosfonater eller denosumab, bør overvejes inden behandlingen med Xofigo startes eller genoptages (se pkt. 4.8). Hos patienter med en høj risiko for fraktur ved baseline, skal det nøje vurderes om fordelene opvejer risikoen ved behandlingen. Hos patienter med knoglefrakturer skal ortopædisk stabilisering af frakturer udføres, før behandlingen med Xofigo startes eller genoptages.

Osteonekrose af kæberne

Hos patienter behandlet med bisfosfonater og Xofigo kan en øget risiko for udvikling af osteonekrose af kæberne (ONJ) ikke udelukkes. I fase III-studiet blev der set tilfælde med ONJ hos 0,67% af patienterne (4/600) i Xofigo-armen sammenlignet med 0,33% af patienterne (1/301) i placebo-armen. Imidlertid havde alle patienterne med osteonekrose af kæberne tidligere eller samtidig fået bisfosfonater (f.eks. zoledronsyre) og tidligere fået kemoterapi (f.eks. docetaxel).

Sekundære maligne tumorer

Xofigo bidrager til en patients samlede langvarige, kumulative eksponering over for stråling. Langvarig, kumulativ eksponering over for stråling kan være forbundet med en øget risiko for cancer og arvelige skader. Især kan risikoen for osteosarkomer, myelodysplastisk syndrom og leukæmi være øget.

Der er ikke blevet rapporteret tilfælde af Xofigo-induceret cancer i kliniske studier ved opfølgning i op til 3 år.

Mave-tarm-toksicitet

Xofigo øger forekomsten af diarré, kvalme og opkastning (se pkt. 4.8), hvilket kan resultere i dehydrering. Det orale indtag og væskebalancen bør nøje følges. De patienter, der oplever svær eller vedvarende diarré, kvalme eller opkastning, bør opfordres til at søge læge. De patienter, der viser tegn eller symptomer på dehydrering eller hypovolæmi, bør omgående behandles.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Afhængig af det administrerede volumen kan denne medicin indeholde op til 2,35 mmol (54 mg) natrium pr. dosis, svarende til 2,7 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske interaktionsstudier.

Da interaktion mellem calcium og fosfat ikke kan udelukkes, bør det overvejes at seponere tilskuddet af disse stoffer og/eller D-vitamin nogle dage før behandlingen med Xofigo startes op.

Samtidig behandling med kemoterapi og Xofigo kan have additiv effekt på knoglemarvssuppression (se pkt. 4.4). Sikkerheden og virkningen af kemoterapi sammen med Xofigo er ikke klarlagt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontrception til mænd

Der er ikke udført reproduktionsstudier hos dyr med Xofigo.

Grundet de mulige virkninger på spermatogenesisen i forbindelse med stråling skal mænd rådes til at anvendes sikker kontrception i løbet af og i op til 6 måneder efter behandling med Xofigo.

Graviditet og amning

Xofigo er ikke indiceret til kvinder. Xofigo må ikke anvendes til kvinder, som er, eller kan være, gravide eller som ammer.

Fertilitet

Der er ingen data fra mennesker om Xofigos indvirkning på fertiliteten.

Baseret på dyrestudier er der en mulig risiko for, at strålingen fra Xofigo kan forårsage bivirkninger for fertiliteten (se pkt. 5.3). Mandlige patienter skal søge rådgivning om opbevaring af sæd før behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Xofigo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Den samlede sikkerhedsprofil for Xofigo er baseret på data fra 600 patienter behandlet med Xofigo i fase III-studiet.

De **hyppigst** observerede bivirkninger ($\geq 10\%$) hos patienter, der fik Xofigo, var diarré, kvalme, opkastning, trombocytopeni og knoglefraktur.

De **mest alvorlige** bivirkninger var trombocytopeni og neutropeni (se pkt. 4.4 og 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' nedenfor).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, der blev observeret med Xofigo, vises i den nedenstående tabel (se tabel 1). De er klassificeret i henhold til systemorganklasse. Den mest passende MedDRA-betegnelse anvendes til at beskrive en vis reaktion samt synonymer og relaterede sygdomme.

Bivirkninger fra kliniske studier klassificeres i henhold til deres frekvenser. Hyppighederne er defineret som: meget almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier hos patienter i behandling med Xofigo

Systemorganklasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni	Neutropeni pancytopenileukopeni	Lymfopeni
Mave-tarm-kanalen	Diarré opkastning kvalme		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglefraktur		Osteoporose
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Reaktioner på injektionsstedet	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Knoglefrakturer

Xofigo øger risikoen for knoglefrakturer (se pkt. 5.1). I kliniske studier reducerede samtidig anvendelse af bisfosfonater eller denosumab forekomsten af frakturer hos patienter i behandling med radium-223-monoterapi. Der er forekommet frakturer i op til 24 måneder efter den første dosis med radium-223.

Trombocytopeni og neutropeni

Trombocytopeni (alle grader) forekom hos 11,5 % af patienterne i behandling med Xofigo, og hos 5,6 % af patienterne, der fik placebo. Grad 3 og 4 trombocytopeni blev observeret hos 6,3 % af patienterne i behandling med Xofigo, og hos 2 % af patienterne i behandling med placebo (se pkt. 4.4). Samlet var hyppigheden af grad 3 og 4 trombocytopeni lavere hos patienter, der ikke tidligere havde fået docetaxel (2,8 % hos patienter i behandling med Xofigo versus 0,8 % hos patienter, der fik placebo), sammenlignet med patienter, der tidligere havde fået docetaxel (8,9 % hos patienter i behandling med Xofigo versus 2,9 % hos patienter, der fik placebo). Hos EOD4 ("superscan") patienter sås trombocytopeni (alle grader) hos 19,6% af de patienter, der blev behandlet med Xofigo og hos 6,7% af de patienter, der fik placebo. Grad 3 og 4 trombocytopeni sås hos 5,9% af de patienter, der blev behandlet med Xofigo og hos 6,7% af de patienter, der fik placebo (se pkt. 4.4).

Neutropeni (alle grader) blev rapporteret hos 5 % af patienterne i behandling med Xofigo, og hos 1 % af patienterne, der fik placebo. Grad 3 og 4 neutropeni blev observeret hos 2,2 % af patienterne i behandling med Xofigo, og hos 0,7 % af patienterne i behandling med placebo. Samlet var hyppigheden af grad 3 og 4 neutropeni lavere hos patienter, der ikke tidligere havde fået docetaxel (0,8 % hos patienter i behandling med Xofigo versus 0,8 % hos patienter, der fik placebo), sammenlignet med patienter, der tidligere havde fået docetaxel (3,2 % hos patienter i behandling med Xofigo versus 0,6 % hos patienter, der fik placebo).

I et fase I-studie forekom de laveste neutrofil- og trombocytaltal 2 til 3 uger efter intravenøs administration af en enkelt dosis Xofigo.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet af grad 1 og 2, såsom erytem, smerter og hævelse, blev rapporteret hos 1,2 % af patienterne i behandling med Xofigo, og hos 0 % af patienterne, der fik placebo.

Sekundære maligne tumorer

Xofigo bidrager til en patients samlede langvarige, kumulative eksponering over for stråling. Langvarig, kumulativ eksponering over for stråling kan være forbundet med en øget risiko for cancer og arvelige skader. Især kan risikoen for osteosarkomer, myelodysplastisk syndrom og leukæmi være øget. Der er ikke blevet rapporteret tilfælde af Xofigo-induceret cancer i kliniske studier ved opfølgning i op til 3 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der har ikke været rapporter om utilsigtede overdoseringer med Xofigo i løbet af de kliniske studier.

Der findes ingen specifik antidot. I tilfælde af en utilsigtet overdosering skal der udføres generelle understøttende handlinger, herunder overvågning for mulig hæmatologisk toksicitet og mave-tarm-toksicitet.

Enkelt dosering af Xofigo med en radioaktivitet på op til 276 kBq pr. kg kropsvægt blev evalueret i et klinisk fase I-studie, og der blev ikke observeret nogen dosisbegrænsende toksicitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Radiofarmaka til terapeutisk brug, andre radiofarmaka til terapeutisk brug, diverse radiofarmaka til terapeutisk brug, ATC-kode: V10XX03

Virkningsmekanisme

Xofigo er et terapeutisk lægemiddel, der udsender alfapartikler.

Dens aktive del radium-223 (som radium-223 dichlorid) efterligner calcium og virker selektivt på knoglevæv, specielt i områder med knoglemetastaser, ved at danne komplekser med knoglemineralet hydroxyapatit. Den høje lineære energioverførsel af alfaemission (80 keV/μm) fører til dobbeltstretet DNA brud i de tilstødende tumorceller, hvilket fører til en kraftig cytotoxisk virkning. Yderligere virkninger på tumorens mikromiljø herunder osteoblaster og osteoklaster bidrager også til *in vivo*-virkningen. Rækkevidden for alfapartikler fra radium-223 er under 100 μm (under 10 cellediametre), hvilket minimerer skaderne på det omgivende normale væv.

Farmakodynamisk virkning

Sammenlignet med placebo var der en signifikant forskel til Xofigos fordel for alle fem biomarkører i serum for knogleomsætning, der blev undersøgt i et randomiseret fase II-studie (knogledannelsesmarkører: knoglespecifik basisk fosfatase, totalt basisk fosfatase BASP og procollagen I N propeptid [PINP], knogleresorptionsmarkører: C-terminalt krydsbindende telopeptid af type I-collagen / serum C-terminalt krydsbindende telopeptid af type I-collagen [S-CTX-I] og type I-collagen krydsbundet C-telopeptid [ICTP]).

Kardiologisk elektrofysiologi / QT-forlængelse

Ingen signifikant QTc-forlængelse blev observeret efter intravenøs injektion af Xofigo sammenlignet med placebo i en undergruppe på 29 patienter i fase III-studiet (ALSYMPCA).

Klinisk virkning og sikkerhed

Xofigos kliniske sikkerhed og virkning er blevet evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, flerdosis, fase III multicenterstudie (ALSYMPCA, EudraCT 2007-006195-1) i patienter med kastrationsresistent prostatacancer med symptomatiske knoglemetastaser. Patienter med viscerale metastaser og malign lymfadenopati over 3 cm var ekskluderet.

Det primære endepunkt for virkning var samlet overlevelse. De vigtigste sekundære endepunkter omfattede tiden til symptomatiske skeletrelaterede hændelser (SSE), tiden til progression af total basisk fosfatase (BASP), tiden til progression af prostataspecifik antigen (PSA), respons af total BASP og normalisering af total BASP.

Ved den planlagte skæringsdato for interimanalysen (bekræftende analyse) var i alt 809 patienter blevet randomiseret i forholdet 2:1 til at få Xofigo 55 kBq/kg intravenøst hver 4. uge i 6 cyklusser (N=541), plus bedste standardbehandling eller matchende placebo plus bedste standardbehandling (N=268). Bedste standardbehandling omfattede f.eks. lokal ekstern strålebehandling, bisfosfonater, kortikosteroider, antiandrogener, østrogener, estramustin eller ketoconazol.

En opdateret beskrivende analyse af sikkerhed og samlet overlevelse blev udført i 921 randomiserede patienter før implementering af overkrydsning (dvs. patienterne i placebogruppen blev tilbudt behandling med Xofigo).

Demografi og sygdoms karakteristika ved baseline (interimanalyse-populationen) var sammenlignelige mellem Xofigo og placebogrupperne, og vises nedenfor for Xofigo:

- den gennemsnitlige alder for patienterne var 70 år (interval fra 49 til 90 år).
- 87 % af de inkluderede patienter havde en ECOG-score på 0-1.
- 41 % fik bisfosfonater.
- 42 % af patienterne havde ikke tidligere fået docetaxel, da de var blevet bedømt som uegnede eller de havde nægtet at få docetaxel.
- 46 % af patienterne havde ingen smerter eller WHO-skala 1 (asymptomatisk eller let symptomatisk), og 54 % havde smerter i henhold til WHO-skala 2-3.
- 16 % af patienterne havde <6 knoglemetastaser, 44 % af patienterne havde fra 6 til 20 knoglemetastaser, 40 % af patienterne havde over 20 knoglemetastaser eller superscan.

I løbet af behandlingsperioden fik 83 % af patienterne gonadotropinfrigørende hormon-agonister (LHRH-agonister), og 21 % af patienterne fik samtidig behandling med antiandroger.

Resultaterne fra både interimanalysen og den opdaterede analyse viste, at den samlede overlevelse var signifikant længere hos patienter i behandling med Xofigo plus bedste standardbehandling, sammenlignet med patienter i behandling med placebo plus bedste standardbehandling (se tabel 2 og figur 2). En højere hyppighed i ikke prostatacancer relaterede dødsfald sås i placebogruppen (26/541, 4,8% i Xofigo-armen sammenlignet med 23/268, 8,6% i placeboarmen).

Tabel 2: Overlevelsesresultater fra fase III ALSYMPCA-studiet

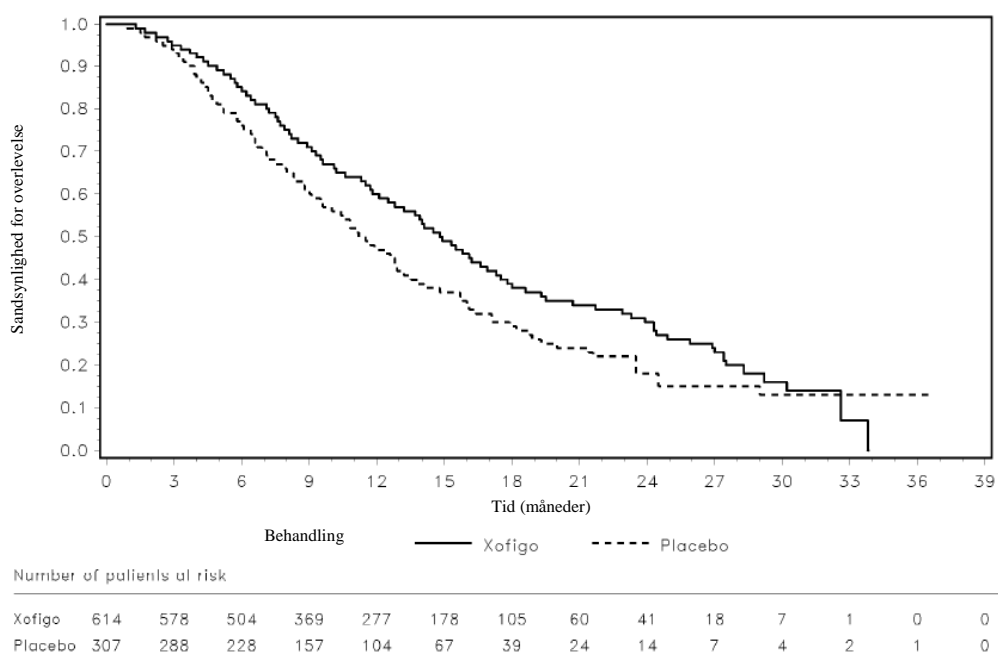
	Xofigo	Placebo
Interimanalyse	N = 541	N = 268
Antal (%) dødsfald	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Median samlet overlevelse (måneder) (95 % CI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Antal patienter med risiko	io^b (95 % CI)	
	0,695 (0,552 – 0,875)	
	p-værdi^a (2-sidet)	
	0,00185	
Opdateret analyse	N = 614	N = 307
Antal (%) dødsfald	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Median samlet overlevelse (måneder) (95 % CI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
	Hazard ratio^b (95 % CI)	
	0,695 (0,581 – 0,832)	

CI = Konfidensinterval

^a Fase III-studiet ALSYMPCA blev stoppet på grund af virkning efter interimanalysen. Da den opdaterede analyse kun angives til beskrivende formål, er det kun p-værdien, der ikke opgives.

^b Hazard ratio (Xofigo over placebo) < 1 favoriserer Xofigo.

Figur 2: Kaplan-Meier samlede overlevelseskurver (opdateret analyse)



Resultaterne fra interimanalysen og den opdaterede analyse viste også en signifikant forbedring af alle de vigtigste sekundære endepunkter i Xofigo-armen sammenlignet med placeboarmen (se tabel 3). Data for tid

til hændelse for BASP-progression blev understøttet af statistisk signifikant fordel med hensyn til BASP-normalisering og BASP-respons ved uge 12.

Tabel 3: Sekundære endepunkter for virkning fra fase III ALSYMPCA-studiet (interimanalyse)

		Forekomst [antal (%) af patienter]		Tid-til-hændelsesanalyse (95 % CI) [median antal måneder]			
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Hazard ratio < 1 favoriserer Xofigo	p-værdi
Symptomatiske skeletrelaterede hændelser (SSE)	SSE sammensatte endepunkt ^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
	Ekstern stråling til smertelindring	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
	Rygmarvskompression	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
	Kirurgisk indgreb	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
	Knoglefrakturer	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
Total BASP-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

BASP = basisk fosfatase, CI = konfidensinterval, NE = kan ikke estimeres, PSA = prostataspecifikt antigen, SSE = symptomatiske skeletrelaterede hændelser

a Defineret som forekomsten af følgende: Ekstern strålebehandling til smertelindring eller patologisk fraktur eller knoglemarvskompression eller tumorrelateret ortopædkirurgisk intervention

b Kan ikke estimeres på grund af utilstrækkelige hændelser efter medianen

c Defineret som $\geq 25\%$ forhøjelse, sammenlignet med baseline/nadir.

d Defineret som $\geq 25\%$ forhøjelse og en forhøjelse i absolut værdi på ≥ 2 ng/ml, sammenlignet med baseline/nadir.

Overlevelsesanalyser i undergrupperne

Overlevelsesanalyser i patientundergrupper viste konsistent overlevelsesfordele ved behandling med Xofigo, uafhængigt af brug af bisfosfonater ved baseline og tidligere anvendelse af docetaxel.

En statistisk signifikant samlet overlevelsesfordel ved behandlingen kunne ikke vises i undergrupperne af patienter med færre end 6 metastaser (HR for radium-223 vs. placebo 0,901; 95% CI [0,553-1,466], p=0,674) eller totalt basisk fosfatase ved baseline < 220 E/l (HR 0,823; 95 % CI [0,633-1,068], p=0,142) i fase III ALSYMPCA-studiet. Derfor kan virkningen være nedsat hos patienter med et lavt niveau af osteoblastisk aktivitet fra deres knoglemetastaser.

Livskvalitet

Health Related Quality of Life (HRQOL) blev vurderet i fase III ALSYMPCA-studiet ved hjælp af specifikke spørgeskemaer: EQ-5D (generisk instrument) og FACT-P (specifikt instrument for prostatacancer). Begge grupper oplevede et fald i livskvaliteten. I forhold til placebo var faldet i livskvaliteten langsommere for Xofigo i behandlingsperioden målt ved hjælp af EQ-5D-nytteindexscore (-0,040 versus -0,109; p=0,001), EQ-5D selvrapporeret Visual Analogue-score (VAS) (-2,661 versus -5,860; p=0,018) og FACT P samlet score (-3,880 versus -7,651, p=0,006), men nåede ikke op på de publicerede minimalt vigtige forskelle. Der er begrænset evidens for, at forsinkelsen i tab af HRQOL strækker sig ud over behandlingsperioden.

Smertelindring

Resultaterne fra fase III ALSYPMCA-studier vedrørende tid til ekstern strålebehandling (external beam radiation therapy, EBRT) for smertelindring, og at færre patienter rapporterede knoglesmerter som en uønsket hændelse i Xofigo-gruppen, indikerer en positiv virkning på knoglesmerterne.

Efterfølgende behandling med cytotoxiske stoffer

I efterforløbet af ALSYPMCA-studiet med randomisering i forholdet 2:1 fik 93 (15,5 %) af patienterne i Xofigo-gruppen og 54 (17,9 %) af patienterne i placebo-gruppen cytotoxisk kemoterapi på forskellige tidspunkter efter den sidste Xofigo behandling. Der sås ingen forskelle i hæmatologiske laboratorieværdier mellem de to grupper.

Kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon

Den kliniske effekt og sikkerhed af samtidig initiering af behandling med Xofigo, abirateronacetat og prednison/prednisolon blev vurderet i et randomiseret, placebo-kontrolleret fase III-studie med flere centre (ERA-223 studiet) hos 806 kemoterapinaive patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk kastrationsresistent prostatacancer med knoglemetastaser. Studiet blev afblindet før oprindeligt planlagt baseret på en anbefaling fra en uafhængig datamonitoreringskomité (Independent Data Monitoring Committee). Ved en interimanalyse blev der observeret en øget forekomst af frakturer (28,6 % vs. 11,4 %) og nedsat median samlet overlevelse (30,7 måneder vs. 33,3 måneder, HR 1,195, 95 % CI [0,950 - 1,505], $p=0,13$) hos patienter, der modtog Xofigo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon sammenlignet med patienter, der modtog placebo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xofigo i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af alle tilstande inkluderet i kategorien af maligne neoplasmer (undtagen tumorer i det centrale nervesystem, neoplasmer i hæmatopoietisk og lymfoidt væv) og ved behandlingen af myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Generel indledning

Data fra farmakokinetik, biodistribution og dosimetri blev indsamlet fra 3 fase I-studier. Farmakokinetiske data blev indsamlet for 25 patienter ved radioaktivitetsdoser i intervallet fra 51 til 276 kBq/kg. Data fra farmakokinetik, biodistribution og dosimetri blev indsamlet for 6 patienter ved en radioaktivitetsdosis på 110 kBq/kg administreret to gange med 6 ugers mellemrum, og hos 10 patienter ved en radioaktivitetsdosis på 55, 110 eller 221 kBq/kg.

Absorption

Xofigo administreres som en intravenøs injektion, og er derved 100 % biotilgængelig.

Fordeling og organoptagelse

Efter intravenøs injektion fjernes radium-223 hurtigt fra blodet og indbygges primært i knoglevæv og knoglemetastaser eller udskilles i tarmen.

Femten minutter efter injektion var ca. 20 % af den injicerede aktivitet tilbage i blodet. 4 timer efter var ca. 4 % af den injicerede aktivitet tilbage i blodet, og det var reduceret til under 1 % 24 timer efter injektionen. Fordelingsvoluminet var højere end blodvoluminet, hvilket indikerer fordeling til perifere compartments.

10 minutter efter injektionen blev der observeret aktivitet i knoglerne og tarmen. Fire timer efter injektionen var den gennemsnitlige procentdel af den radioaktive dosis, der var til stede i knogler og tarm, henholdsvis 61 % og 49 %.

Der blev ikke set signifikant optagelse i andre organer, såsom hjerte, lever, nyre, urinblære og milt 4 timer efter injektionen.

Biotransformation

Radium-223 er en isotop, som henfalder, og ikke metaboliseres.

Elimination

Fækal udskillelse er kroppens største eliminationsvej. Ca. 5 % udskilles i urinen, og der er ikke evidens for hepatobiliær udskillelse.

Helkropsmålinger 7 dage efter injektionen (efter korrektion for henfald) indikerer, at en median på 76 % af den administrerede aktivitet blev udskilt fra kroppen. Eliminationshastigheden af radium-223 dichlorid fra mave-tarm-kanalen er påvirket af den store variabilitet i tarmens transithastighed i befolkningen, med normalområdet for tarmudtømmning fra én gang dagligt til én gang ugentligt.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken af radium-223 dichlorid var lineær i det undersøgte radioaktivitetsinterval (51 til 276 kBq/kg).

Pædiatriske patienter

Xofigos sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

I enkelt og gentagen doseringstoksicitetsstudier i rotter var de primære fund en reduktion af øgning i kropsvægten, hæmatologiske ændringer, reduceret basisk fosfatase i serum og mikroskopiske fund i knoglemarven (reduktion af hæmatopoietiske celler, fibrose), milten (sekundær ekstramedullær hæmatopoiese) og knoglerne (reduktion af osteocytter, osteoblaster, osteoklaster, fibro-osseøse læsioner, forstyrrelse/disorganisation af epifysen/vækstlinjen). Disse fund var relateret til strålingsinduceret hæmning af hæmatopoiesen og en reduktion af osteogenesen, og de begyndte ved den laveste radioaktivitetsdosis på 22 kBq pr. kg kropsvægt (0,4 gange den klinisk anbefalede dosis).

Hos hunde blev hæmatologiske ændringer observeret startende ved den laveste radioaktivitetsdosis på 55 kBq/kg, den klinisk anbefalede dosis. Der blev observeret dosisbegrænsende myelotoksicitet hos hunde efter en enkelt administration på 497 kBq radium-223 dichlorid pr. kg kropsvægt (9 gange den klinisk anbefalede radioaktivitetsdosis).

Efter gentagen indgift af den klinisk anbefalede radioaktivitetsdosis på 55 kBq pr. kg kropsvægt hver 4. uge i 6 måneder udviklede to hunde udislocerede bækkenfrakturer. På grund af osteolyse i varierende omfang i trabekulært knoglevæv andre steder på de behandlede dyr, kan en spontan fraktur i forbindelse med osteolyse ikke udelukkes. Den kliniske relevans af disse observationer er ikke kendt.

Retinaløsning blev set hos hunde efter en enkelt injektion af radioaktivitetsdoser på 166 og 497 kBq pr. kg kropsvægt (3 og 9 gange den klinisk anbefalede dosis), men ikke efter gentagen administration af den klinisk anbefalede radioaktivitetsdosis på 55 kBq pr. kg kropsvægt én gang hver 4. uge i 6 måneder. Den nøjagtige mekanisme for induktion af retinaløsning er ukendt, men data fra litteraturen tyder på, at radium optages specifikt i *tapetum lucidum* i hundenes øjne. Da mennesker ikke har en *tapetum lucidum*, er den kliniske

relevans af disse fund usikker hos mennesker. Der er ikke rapporteret tilfælde af retinaløsning i kliniske studier.

Der blev ikke observeret nogen histologiske ændringer i organer, der er involveret i udskillelsen af radium-223 dichlorid.

Osteosarkomer, en kendt bivirkning af knoglesøgende radionuklider, blev observeret ved klinisk relevante doser hos rotter 7-12 måneder efter start af behandlingen. Der blev ikke observeret osteosarkomer i studier med hunde. Der er ikke blevet rapporteret tilfælde af osteosarkomer i kliniske studier med Xofigo. Risikoen for, at patienterne udvikler osteosarkomer ved eksponering over for radium-223 er aktuelt ukendt. Tilstedeværelsen af neoplastiske ændringer ud over osteosarkomer blev også rapporteret i længerevarende (12 til 15 måneders) toksicitetsstudier hos rotter (se pkt. 4.8).

Embryotoksicitet/reproduktionstoksicitet

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier. Generelt inducerer radionuklider bivirkninger på reproduktion og embryonal udvikling.

Et minimalt antal spermatoocytter blev observeret i nogle få sædførende kanaler i testiklerne hos hanrotter efter en enkelt administration af ≥ 2270 kBq/kg kropsvægt radium-223 dichlorid (≥ 41 gange den klinisk anbefalede radioaktivitetsdosis). Testikler fungerede ellers tilsyneladende normalt, og bitestiklerne afdækkede et normalt indhold spermatoocytter. Livmoderpolypper (endometriestroma) blev observeret hos hunrotter efter enkelt eller gentagen administration af ≥ 359 kBq/kg kropsvægt radium-223 dichlorid ($\geq 6,5$ gange den klinisk anbefalede radioaktivitetsdosis).

Da radium-223 hovedsageligt fordeles til knoglerne, er den mulige risiko for bivirkninger i de mandlige gonader hos cancerpatienter med kastrationsresistent prostatacancer meget lille, men den kan ikke udelukkes (se pkt. 4.6).

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Studier af Xofigos mutagenicitet og karcinogenicitet er ikke blevet udført. Generelt anses radionuklider for at være genotoksiske og karcinogene.

Sikkerhedsfarmakologi

Der blev ikke observeret nogen signifikante virkninger på vitale organsystemer, dvs. kardiovaskulære (hunde), åndedræts- eller centralnervesystemet (rotter) efter administration af enkelte radioaktivitetsdoser fra 497 til 1100 kBq pr. kg kropsvægt (9 [hund] til 20 [rotte] gange den klinisk anbefalede radioaktivitetsdosis).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker
Natriumcitrat
Natriumchlorid
Saltsyre, fortyndet

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

28 dage

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevaring af Xofigo bør finde sted i henhold til nationale retningslinjer for radioaktive materialer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Farveløst type I hætteglas, som er lukket med en grå gummiprop af brombutyl med ETFE-foliebeklædning (Ethylen-Tetra-Fluoro-Ethylen) og en aluminiumsforsøgling, der indeholder 6 ml injektionsvæske, opløsning.

Hætteglasset opbevares i en blybeholder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle advarsler

Radioaktive lægemidler bør kun modtages, anvendes og administreres af autoriseret personale i dertil godkendte afdelinger. Modtagelse, opbevaring, anvendelse, overførsel og bortskaffelse af disse skal finde sted i henhold til reglerne og/eller efter hensigtsmæssig licens fra kompetente officielle organisationer.

Xofigo skal håndteres på en måde, som både opfylder kravene for strålingssikkerhed og farmaceutisk kvalitet. Der bør tages passende aseptiske forsigtighedsregler.

Strålingsbeskyttelse

Gammastrålingen, som er forbundet med henfaldet af radium-223, og dattermolekylerne tillader måling af Xofigos radioaktivitet og detektion af kontaminering med standardinstrumenter.

Administrationen af radioaktive lægemidler indebærer risici for andre personer fra ekstern stråling eller kontaminering fra spildt urin, fæces, opkast etc. Derfor skal der tages forsigtighedsregler mod stråling i overensstemmelse med nationale regler. Der bør udvises forsigtighed ved håndtering af f.eks. sengetøj, der kommer i kontakt med sådanne kropsvæsker. Selvom radium-223 hovedsageligt udsender alfastråling, er gamma- og betastråling forbundet med henfald af radium-223 og de radioaktive datterisotoper. Den eksterne strålingseksponering forbundet med håndtering af patientdoser er betydeligt lavere sammenlignet med andre radioaktive lægemidler til terapeutiske formål, da den administrerede radioaktivitet normalt vil være under 8 MBq. I henhold til ALARA-princippet ("As Low As Reasonably Achievable") anbefales det imidlertid for at minimere strålingseksponeringen at minimere den tid, der tilbringes i strålingsområder, maksimere afstanden til strålekilder, samt at anvende tilstrækkelig afskærmning.

Ikke anvendt præparat eller emballage skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Alt materiale brugt i forbindelse med forberedelsen eller administrationen af Xofigo, skal behandles som radioaktivt affald.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/873/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. november 2013

Dato for seneste fornyelse: 21. juni 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. DOSIMETRI

Beregningen af den absorberede strålingsdosis blev udført baseret på kliniske biodistributionsdata. Beregningerne af absorberet dosis blev udført ved hjælp af OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**EX**ponential **M**odeling), software baseret på Medical Internal Radiation Dose (MIRD)-algoritmen, som har udbredt anvendelse for etablerede radionuklider, som udsender beta- og gammastråling. For radium-223, som primært udsender alfastråling, blev der gjort ekstra antagelser for tarmen, den røde knoglemarv og knogle-/osteogene celler, så der gives de bedst mulige absorberede dosisberegninger for Xofigo, under hensyntagen til den observerede biodistribution og specifikke karakteristika (se tabel 4).

Tabel 4: Beregnede absorberede strålingsdoser til organer

Målorgan	Alfa ¹ -emission (Gy/MBq)	Betaemission (Gy/MBq)	Gammaemission (Gy/MBq)	Total dosis (Gy/MBq)	Variationskoefficient (%)
Binyrer	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Hjerne	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Bryster	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Galdeblærevæg	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² væg	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Tyndtarmsvæg	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Mavesækkens væg	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI ³ væg	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Hjertevæg	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nyrer	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Lever	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Lunger	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	— ⁴
Muskler	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
Rød marv	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogene celler	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Hud	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Milt	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testikler	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Tymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tyreoidea	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Urinblærens væg	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Livmoder	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Hele kroppen	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Da der ikke var nogen radium-223 - optagelse i de fleste observerede bløde væv, blev alfa-bidraget til den totale organodosis sat til nul for de fleste organer.

²LLI: nedre del af tyktarm (lower large intestine)

³ULI: øvre del af tyktarm (upper large intestine)

⁴Data for den absorberet dosis til lungerne er baseret på en modelafledt beregning ved brug af de samlede tid-aktivitetsdata fra alle deltagere.

De hæmatologiske bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier med Xofigo, har en meget mindre hyppighed og sværhedsgrad, end hvad der kunne forventes fra de beregnede absorberede doser i den røde knoglemarv. Dette kan være relateret til den rumlige fordeling af strålingen fra alfapartikler, som fører til en ikke-uniform strålingsdosis i den røde knoglemarv.

12. INSTRUKTIONER FOR FREMSTILLING AF RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Dette lægemiddel bør inspiceres visuelt før brug. Xofigo er en klar, farveløs opløsning, og den bør ikke anvendes, hvis der er misfarvning, partikler eller beholderen er beskadiget.

Xofigo er en opløsning, som er klar til brug, og den må ikke fortyndes eller blandes med andre opløsninger.

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Det volumen, der skal administreres til en given patient, bør beregnes ud fra:

- Patientens kropsvægt (kg)
- Doseringsniveau (55 kBq/kg kropsvægt)

- Præparatets indhold af radioaktivitet (1100 kBq/ml) ved referencdatoen. Referencdatoen er angivet på hætteglasset og blybeholderens etiket.
- Faktoren for henfaldskorrektion (decay correction, DK) for at korrigere for det fysiske henfald af radium-223. En tabel med DK-faktorer udleveres sammen med hvert hætteglas som en del af brochuren (før indlægssedlen).

Mængden af radioaktivitet i det udmålte volumen skal bekræftes ved måling i en korrekt kalibreret dosiskalibrator.

Det totale volumen, der skal administreres til en patient, beregnes på følgende måde:

$$\text{Volumen, der skal administreres (ml)} = \frac{\text{Kropsvægt (kg)} \times \text{radioaktivitetsdosis (55 kBq/kg kropsvægt)}}{\text{DK-faktor} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norge

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl er nået (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre og indsende resultaterne af et fase IV randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie i henhold til den godkendte protokol for yderligere at karakterisere virkning og sikkerhed, særligt risikoen for frakturer, risikoen for dannelsen af viscerale og nodale metastaser fra radium-223 for den godkendte indikation.</p> <p>Protokollen skal på forhånd have etableret en stratificeret randomisering af patienterne i henhold til niveauet af total alkalisk fosfatase i knoglerne.</p>	2. kvartal 2024
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre og indsende resultaterne af ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter markedsføringstilladelsen (PASS), baseret på data fra Prostate Cancer Data Base Sweden (PCBaSe) og andre relevante skandinaviske cancerregistre eller andre passende datakilder, for yderligere at karakterisere sikkerheden af radium-223 for den godkendte indikation.</p>	1. kvartal 2020
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre og indsende resultaterne af et fase IV biodistributionsstudie i henhold til den godkendte protokol, for yderligere at karakterisere korrelationen mellem sygdommens omfang, dosis og fordeling af radium-223 i knoglemetastaser versus steder med forringet knoglesundhed (f.eks. osteoporose) versus normal knoglestruktur.</p>	3. kvartal 2020

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BLYBEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvæske, opløsning
radium Ra223 dichlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver ml opløsning indeholder 1100 kBq radium Ra 223 dichlorid (radium-223 dichlorid), svarende til 0,58 ng radium-223 på referencedatoen.
Hvert hætteglas indeholder 6 ml opløsning (6,6 MBq radium-223 dichlorid på referencedatoen).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker, natriumcitrat, natriumchlorid, saltsyre. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
6 ml
1100 kBq/ml kl. 12 (CET) ref. dato: [DD/MM/ÅÅÅÅ]
6,6 MBq/hætteglas kl. 12 (CET) ref. dato: [DD/MM/ÅÅÅÅ]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevaring bør ske i henhold til nationale retningslinjer for radioaktive materialer.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

[Bayer-logo]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/873/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvæske, opløsning
radium Ra223 dichlorid
Intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET



[Bayer-logo]

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xofigo 1100 kBq/ml injektionsvæske, opløsning radium Ra-223 dichlorid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg den læge, der er ansvarlig for din behandling, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før Xofigo anvendes
3. Sådan anvendes Xofigo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Dette lægemiddel indeholder det aktive stof radium Ra223 dichlorid (radium-223 dichlorid).

Xofigo anvendes til at behandle voksne mænd med fremskreden kastrationsresistent prostatakraft, som udvikler sig efter mindst to andre kræftbehandlinger, undtagen behandlinger til at opretholde reducerede niveauer af mandligt hormon (hormonbehandling), eller som ikke kan anvende anden kræftbehandling. Kastrationsresistent prostatakraft er kræft i prostata (en kirtel i mandens forplantningssystem), der ikke reagerer på behandling, der nedsætter produktionen af de mandlige hormoner. Xofigo anvendes kun, når sygdommen har spredt sig til knoglerne, men ikke menes at have spredt sig til andre indre organer, og giver symptomer (f.eks. smerter).

Xofigo indeholder det radioaktive stof radium-223, som ligner den kalk, der findes i knoglerne. Når Xofigo indsprøjtes i patienten, sætter radium-223 sig i det knoglevæv, som kræften har spredt sig til, og udsender en korttrækkende stråling (alfapartikler), der dræber de omgivende kræftceller.

2. Det skal du vide, før Xofigo anvendes

Du må ikke få Xofigo

- i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon (som bruges sammen til behandling af prostatakraft).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Xofigo

- Xofigo må ikke gives i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon på grund af en muligt øget risiko for knoglebrud eller dødsfald. Der er desuden usikkerhed om virkningen af Xofigo i kombination med andre lægemidler, der anvendes til at behandle metastatisk prostatakræft. Fortæl det til din læge, hvis du i forvejen tager nogle af disse lægemidler.
- Hvis du planlægger at tage Xofigo efter behandling med abirateronacetat og prednison/prednisolon, skal du vente 5 dage, før du starter behandlingen med Xofigo.
- Hvis du planlægger at tage andre kræftbehandlinger efter behandlingen med Xofigo, skal du vente mindst 30 dage, før du starter behandlingen.
- Xofigo bør ikke anvendes, hvis din kræft i knoglerne ikke giver dig symptomer, såsom smerter.
- Xofigo kan føre til en reduktion i antallet af dine blodlegemer og blodplader. **Før du starter behandlingen, og før hver efterfølgende dosis vil lægen tage blodprøver.** Afhængig af resultaterne fra disse prøver vil lægen bestemme, om behandlingen kan startes, om den kan fortsættes, eller den skal udsættes eller afbrydes. Hvis du lider af **nedsat dannelse af blodlegemer i knoglemarven**, f.eks. hvis du har fået kemoterapi (anden medicin, der anvendes til at dræbe kræftceller) og/eller strålebehandling, kan du have en større risiko, og lægen vil give dig Xofigo med forsigtighed.
- Hvis din kræft har spredt sig meget til knoglerne, kan du også have større risiko for at få et nedsat antal blodlegemer og blodplader. Lægen vil derfor behandle dig med forsigtighed.
- De begrænsede oplysninger, der er tilgængelige, tyder ikke på, at der skulle være nogen større forskelle i dannelsen af blodceller hos de patienter, der får kemoterapi efter behandling med Xofigo, sammenlignet med de patienter, som ikke fik Xofigo.
- Der foreligger ingen data om anvendelsen af Xofigo hos patienter med **Crohns sygdom** (en langvarig betændelsessygdom i tarmen) eller hos patienter med **ulcerøs kolitis** (en langvarig betændelse i tyktarmen). Da Xofigo udskilles i afføringen, kan der ske en forværring af akut betændelse i tarmene. Hvis du derfor lider af disse sygdomme, vil din læge omhyggeligt overveje, om du kan blive behandlet med Xofigo.
- Hvis du lider af ubehandlet **rygmarvskompression** eller hvis det anses for sandsynligt, at du vil udvikle rygmarvskompression (tryk på nerverne i rygmarven, som kan forårsages af en tumor eller en anden læsion), vil lægen først behandle denne sygdom med standardbehandling, før behandlingen med Xofigo påbegyndes eller fortsættes.
- Hvis du har **osteoporose** eller en kendt forhøjet risiko for knoglebrud (f.eks. **nyligt knoglebrud, skrøbelighed**), eller du tager eller har taget **steroider** (f.eks. prednison/prednisolon), skal du fortælle det til lægen. Du kan have en større risiko for knoglebrud. Din læge kan ordinere et lægemiddel til at forhindre knoglebrud, før du starter eller fortsætter behandlingen med Xofigo.
- Hvis du oplever **nye eller usædvanlige smerter** eller **hævelse i eller omkring knoglerne** før, under eller efter behandlingen med Xofigo, skal du kontakte lægen.
- Hvis du får et **knoglebrud**, vil lægen først stabilisere den brækkede knogle, før du begynder eller fortsætter behandlingen med Xofigo.
- Fortæl det til lægen, hvis du tager eller har taget **bisfosfonater** eller har fået kemoterapi inden behandlingen med Xofigo. Det kan ikke udelukkes, at der er en risiko for *osteonekrose af kæberne* (dødt væv i kæbebenet; det ses mest hos patienter, der er blevet behandlet med bisfosfonater) (se punkt 4).
- Xofigo bidrager til den samlede radioaktive stråling, du er udsat for over tid. Den samlede udsættelse for stråling over tid kan øge din risiko for at udvikle kræft (især knoglekræft og leukæmi) og for arvelige forandringer. Der er ikke blevet rapporteret tilfælde af kræft forårsaget af Xofigo i kliniske studier med en opfølgning på op til 3 år.

Lægen vil undersøge din knoglestatus, før han/hun beslutter, om du kan få Xofigo. Under behandlingen og i 2 år efter du starter behandlingen med Xofigo, vil lægen fortsætte med at overvåge knoglestyrken.

Børn og unge

Dette lægemiddel er ikke beregnet til brug hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Xofigo

Der er ikke udført interaktionsstudier med andre lægemidler.

Xofigo må ikke gives i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon på grund af en muligt forhøjet risiko for knoglebrud eller dødsfald. Der er desuden usikkerhed om virkningen af Xofigo i kombination med andre systemiske lægemidler, der anvendes til at behandle metastatisk prostatakræft. Hvis du allerede tager et af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen.

Hvis du tager eller har taget bisfosfonater eller andre lægemidler for at beskytte knoglestyrken eller steroider (f.eks. prednison/prednisolon) før behandlingen med Xofigo, skal du fortælle det til lægen. Du kan have en større risiko for knoglebrud.

Hvis du tager tilskud af kalk, fosfat og/eller D-vitaminer, vil din læge omhyggeligt overveje, om du midlertidigt skal holde op med at tage disse stoffer, før du starter behandlingen med Xofigo.

Der foreligger ingen data for **anvendelsen af Xofigo samtidigt med anden kemoterapi** (andre lægemidler, der anvendes til at dræbe dine kræftceller).

Når Xofigo og kemoterapi anvendes samtidigt, kan det yderligere nedsætte antallet af dine blodlegemer og blodplader. Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Xofigo må ikke anvendes til kvinder og må ikke gives til kvinder, som er gravide, kan være gravide eller som ammer.

Prævention til mænd og kvinder

Hvis du har seksuelt samvær med en kvinde, som kunne blive gravid, skal du anvende effektiv prævention under behandlingen og op til 6 måneder efter behandlingen med Xofigo.

Frugtbarhed

Der er en mulig risiko for, at strålingen fra Xofigo kan påvirke din frugtbarhed. Spørg lægen, hvordan dette kan påvirke dig, især hvis du planlægger at få børn i fremtiden. Du kan have behov for at søge rådgivning om opbevaring af sæd før behandlingen starter.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det anses ikke for sandsynligt, at Xofigo vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Xofigo indeholder natrium

Afhængig af den mængde, du får, kan denne medicin indeholde op til 54 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis. Dette svarer til 2,7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan anvendes Xofigo

Der er streng lovgivning om brug, håndtering og bortskaffelse af lægemidler som Xofigo. Det vil kun blive anvendt i særligt kontrollerede områder. Dette præparat vil udelukkende blive givet til dig af kvalificeret personale, der er uddannet til at bruge det på sikker vis. Personalet vil være ekstra forsigtig omkring sikker brug af dette præparat, og vil holde dig informeret om deres handlinger.

Den dosis, du får, afhænger af din vægt. Den læge, der leder behandlingen, vil udregne den mængde Xofigo, der skal anvendes til dig.

Den anbefalede Xofigo-dosis er 55 kBq (Becquerel er den enhed, der anvendes til at beskrive radioaktivitet) pr. kg kropsvægt.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, hvis du er 65 år eller derover eller hvis du har nedsat nyre- eller leverfunktion.

Administration af Xofigo og sådan udføres proceduren

Xofigo bliver indsprøjtet langsomt via en kanyle i én af dine vener (intravenøst). Sundhedspersonalet vil gennemskylle den intravenøse adgangsslange eller kanyle med en saltvandsopløsning før og efter indsprøjtningen.

Behandlingens varighed

- Xofigo gives én gang hver 4. uge i alt 6 gange.
- Der er ingen tilgængelige oplysninger om sikkerhed og virkning ved mere end 6 behandlingsperioder med Xofigo.

Efter behandlingen med Xofigo

- Du skal være forsigtig, når du kommer i berøring med f.eks. sengetøj, der kommer i kontakt med kropsvæsker (som f.eks. spildt urin, afføring og opkast). Xofigo udskilles hovedsageligt via afføringen. Lægen vil fortælle dig, hvis du skal tage nogle særlige forholdsregler, efter du har fået denne medicin. Kontakt lægen, hvis du har spørgsmål.

Hvis du har fået for meget Xofigo

Det er usandsynligt, at du vil få en overdosis.

Hvis en utilsigtet overdosering sker vil lægen påbegynde passende understøttende behandling, og vil kontrollere, om du får ændringer i antallet af blodlegemer, samt om du får mave-tarm-symptomer (f.eks. diarré, kvalme, opkastning).

Spørg lægen, der leder proceduren, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger hos patienter, der fik Xofigo, er

- **nedsat antal blodplader** (trombocytopeni)
- **nedsat antal af en speciel type hvide blodlegemer kaldet neutrofilocytter** (neutropeni, der kan føre til en øget infektionsrisiko).

Kontakt straks lægen, hvis du oplever følgende symptomer, da de kan være tegn på trombocytopeni eller neutropeni (se ovenfor):

- alle **usædvanlige blå mærker**,
- mere **blødning** end normalt efter skader,
- **feber**,
- eller hvis du synes, du får mange **infektioner**.

Din læge vil tage blodprøver før behandlingen påbegyndes, og før hver indsprøjtning for at kontrollere dit antal blodlegemer og blodplader (se også punkt 2).

De hyppigste bivirkninger hos patienter, der får Xofigo (meget almindelige [kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede]) er:

- **diarré, kvalme, opkastning og trombocytopeni (nedsat antal blodplader), knoglebrud.**

Risiko for dehydrering: Du skal fortælle din læge, hvis du har nogen af følgende symptomer: Svimmelhed, øget tørst, nedsat urinproduktion eller tør hud, da alle disse kan være symptomer på dehydrering. Det er vigtigt at undgå dehydrering ved at drikke rigelig væske.

Andre mulige bivirkninger er opstillet nedenfor efter deres sandsynlighed:

Almindelig (*kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede*):

- nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- nedsat antal af en speciel type hvide blodlegemer kaldet neutrofilocytter (neutropeni, der kan føre til en øget infektionsrisiko)
- nedsat antal af røde og hvide blodlegemer og blodplader (pancytopeni)
- reaktioner på injektionsstedet (f.eks. hudrødme [erythema], smerter og hævelse)

Ikke almindelig (*kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede*)

- nedsat antal af lymfocytter, en speciel type hvide blodlegemer (lymfopeni)
- knogleskørhed (osteoporose)

Xofigo vil bidrage til den samlede radioaktive stråling, du er udsat for over tid. Den samlede udsættelse for stråling over tid kan øge din risiko for at udvikle kræft (især knoglekræft og leukæmi) og for arvelige forandringer. Der er ikke blevet rapporteret tilfælde af kræft forårsaget af Xofigo i kliniske studier med en opfølgning på op til 3 år.

Hvis du får smerter, hævelse eller følelsesløshed i kæben, en følelse af tunghed i kæben eller en tand bliver løs, skal du kontakte din læge. Der er set tilfælde med *osteonekrose i kæben* (dødt væv i kæbebenet, hvilket hovedsagelig ses hos patienter, der er blevet behandlet med bisfosfonater) hos patienter, der er blevet behandlet med Xofigo. Alle disse tilfælde sås kun hos patienter, der blev behandlet med bisfosfonater inden eller samtidig med behandlingen med Xofigo, og som fik kemoterapi før behandlingen med Xofigo.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Det er ikke nødvendigt, at du opbevarer dette lægemiddel. Specialisten er ansvarlig for at opbevare lægemidlet under passende forhold. Opbevaring af radioaktive stoffer sker i henhold til nationale regler om radioaktive materialer.

Nedenstående oplysninger er kun til specialisten:

Xofigo må ikke bruges efter den udløbsdato, der står på hætteglasset og blybeholderen efter EXP. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Xofigo må ikke anvendes, hvis der er misfarvning, partikler eller beholderen er beskadiget.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xofigo indeholder:

- **Aktivt stof:** Radium Ra223 dichorid (radium-223 dichlorid).

Hver ml opløsning indeholder 1100 kBq radium-223 dichlorid, svarende til 0,58 ng radium-223 ved referencedatoen.

Hvert hætteglas indeholder 6 ml opløsning (6600 kBq radium-223 dichlorid ved referencedatoen).

- **Øvrige indholdsstoffer:** Vand til injektionsvæsker, natriumcitrat, natriumchlorid og saltsyre (se sidst i punkt 2 for yderligere oplysninger om natrium).

Udseende og pakningsstørrelser

Xofigo er en gennemsigtig og farveløs injektionsvæske, opløsning. Det leveres i et farveløst hætteglas, der er lukket med en grå gummiprop og en aluminiumsforsegling. Hætteglasset indeholder 6 ml opløsning. Det bliver opbevaret i en blybeholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norge

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

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 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

Denne brochure blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

<-----

Nedenstående oplysninger er kun til læger og sundhedspersonale.

Det fuldstændige produktresumé for Xofigo findes som en afrivningsdel i slutningen af denne indlægsseddel i produktbrochuren. Det har til formål at give sundhedspersonalet yderligere videnskabelige og praktiske oplysninger om administration og anvendelse af dette radioaktive lægemiddel.