

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofigo 1100 kBq/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

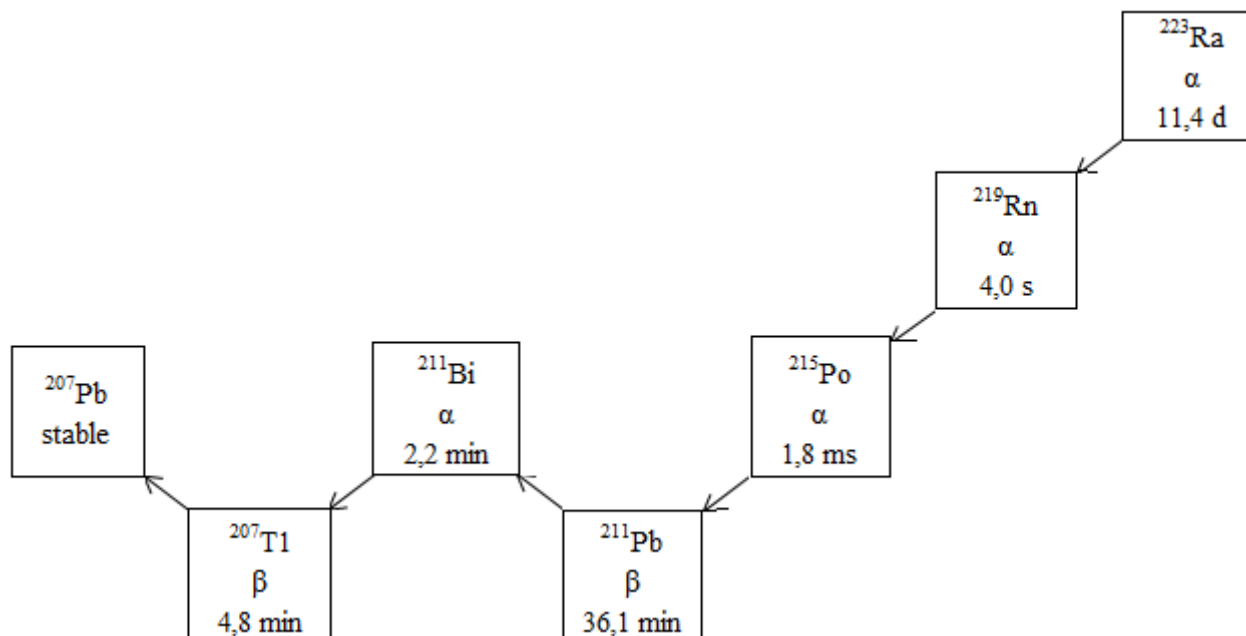
Üks milliliiter (ml) lahust sisaldab 1100 kBq raadium Ra 223 dikloriidi (raadium-223 dikloriid), mis vastab referentskuupäeval 0,58 ng raadium-223-le. Raadium on lahuses vaba ioonina.

Üks viaal sisaldab 6 ml lahust (6,6 MBq raadium-223 dikloriidi referentskuupäeval).

Raadium-223 kiirgab alfaosakesi ning tema poolestusaeg on 11,4 päeva. Raadium-223 eriaktiivsus on 1,9 MBq/ng.

Raadium-223 kuueastmeline lagunemine plii-207 isotoobiks toimub lühiajaliste tütaruumade kaudu ja sellega kaasneb erineva energia ja läbimisvõimega alfa-, beeta- ja gammaosakeste eraldumine. Raadium-223-st ja selle tütaruumadest alfaosakestena kiirguva energia fraktsioon moodustab kõigist kiirguvatest osakestest 95,3% (energiavahemikus 5,0...7,5 MeV). Beetaosakestena kiirguv fraktsioon moodustab 3,6% (keskmise energiaga 0,445 MeV ja 0,492 MeV) ja gammaosakestena kiirguv fraktsioon 1,1% (energiavahemikus 0,01...1,27 MeV).

Joonis 1. Raadium-223 radioaktiivne lagunemise rida füüsikaliste poolestusaegadega ja lagunemise tüüp:



Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks milliliiter lahust sisaldab 0,194 mmol naatriumi (vastab 4,5 mg-le).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu isotooniline lahus, mille pH on vahemikus 6,0...8,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xofigo monoterapia või ravi kombinatsioonis luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone releasing hormone* – LHRH) analoogiga on näidustatud kastratsioonile resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (*metastatic castration-resistant prostate cancer* – mCRPC) raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid ning kelle haigus progresseerub pärast vähemalt kahte eelnevat mCRPC süsteemset ravikuuri (v.a ravi LHRH analoogidega) või kellele ei sobi ükski olemasolev mCRPC süsteemne ravimeetod (vt lõik 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Xofigo't tohivad manustada ainult radiofarmatseutiliste preparaatide käsitsemiseks volitatud isikud selleks ette nähtud kliinilistes asutustes (vt lõik 6.6) pärast seda, kui patsiendi tervislikku seisundit on hinnanud vastava kvalifikatsiooniga arst.

Annustamine

Xofigo't manustatakse aktiivsusega 55 kBq kehakaalu kilogrammi kohta 4-nädalaste vahedega kuue (6) süstina.

Xofigo ohutust ja efektiivsust manustatuna enam kui kuue süstina ei ole uuritud.

Üksikasjalikku teavet manustatava koguse arvutamise kohta vt lõik 12.

Patsientide erirühmad

Eakad

III faasi uuringus ei täheldatud eakatel (≥ 65 aastat) ja noorematel patsientidel (vanus < 65 aastat) märkimisväärsed erinevusi ohutuses või efektiivsuses.

Annuse kohandamist eakatel patsientidel ei peeta vajalikuks.

Maksakahjustus

Xofigo ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Kuna raadium-223 ei metaboliseeru maksa kaudu ega eritu sapiga, ei mõjuta maksakahjustus eeldatavalt raadium-223 dikloriidi farmakokineetilisi omadusi.

Annuse kohandamist maksakahjustusega patsientidel ei peeta vajalikuks.

Neerukahjustus

III faasi kliinilises uuringus ei täheldatud kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens CrCL 50...80 ml/min) ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel olulisi erinevusi ohutuses või efektiivsuses. Mõõduka neerukahjustusega (CrCL 30...50 ml/min) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal. Raske neerukahjustusega (CrCL < 30 ml/min) ja lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad.

Kuna uriini kaudu eritumine on minimaalne ja peamine eritumine toimub rooja kaudu, siis ei mõjuta neerukahjustus siiski oletatavalt raadium-223 dikloriidi farmakokineetilisi omadusi.

Annuse kohandamist neerukahjustusega patsientidel ei peeta vajalikuks.

Lapsed

Xofigo kasutamine lastel eesnäärmevähi näidustusel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Xofigo on veenisiseseks kasutamiseks. Seda tuleb manustada aeglase süstena (tavaliselt kuni 1 minuti jooksul).

Enne ja pärast Xofigo süstimist tuleb veenitee voolikut või kanüüli loputada isotoonilise naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Ravimpreparaadi kasutamise täiendavaid juhiseid vt lõik 6.6 ja 12.

4.3 Vastunäidustused

Xofigo kasutamine kombinatsioonis abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kasutamine koos abiraterooni ja prednisooni/prednisolooniga või süsteemse vähiraviga (v.a LHRH analoogid)

Asümptomaatilistel või väheste sümptomitega, kastreerimise suhtes resistentse, luumetastaasidega progresseeruva eesnäärmevähi kemoterapiat mittesaanud patsientidel läbi viidud kliinilise uuringu vaheanalüüsi kohaselt suurenes luumurdude tekkerisk ning suremuse tendents neil patsientidel, kes said Xofigo't koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga, võrrelduna patsientidega, kes said platseebot koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga (vt lõik 5.1). Seetõttu on Xofigo kasutamine kombinatsioonis abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Xofigo ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis vähiraviga (v.a LHRH analoogid) ei ole tõestatud; suremus ja luumurdude tekkerisk võivad suurened. Raadium-223 kasutamine kombinatsioonis muu süsteemse vähiraviga (v.a LHRH analoogid) ei ole seetõttu soovitatav.

Andmed ohutu perioodi kohta, mille möödumisel võib Xofigo't manustada pärast ravi abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooniga (ja vastupidi), on piiratud. Xofigo ja abiraterooni eritumise poolväärtusajast lähtudes ei ole soovitatav alustada järgnevat ravi Xofigo'ga varem kui vähemalt 5 päeva pärast viimase abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooni kombineeritud annuse manustamist. Järgnevat süsteemset vähiravi ei tohi alustada varem kui vähemalt 30 päeva möödumisel Xofigo viimasest manustamisest.

Asümptomaatiliste või väheste sümptomitega luumetastaasidega patsientide ravi

Kliinilises uuringus, kus asümptomaatilise või väheste sümptomitega, kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi patsientidele manustati lisaks abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooni kombinatsioonile Xofigo't, täheldati suremuse ja luumurdude tekkeriski suurenemist.

Xofigo raviparemus kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi ja ainult asümptomaatiliste luumetastaasidega täiskasvanutel ei ole tõestatud. Xofigo kasutamine kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi ja ainult asümptomaatiliste luumetastaasidega täiskasvanute ravis ei ole seetõttu soovitatav. Kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi ja väheste sümptomitega luumetastaasidega täiskasvanutel tuleb hoolikalt hinnata ravist saadavat kasu ja riske ning arvestada sellega, et raviparemus eelduseks on tõenäoliselt osteoblastide suur aktiivsus (vt lõik 5.1).

Väheste osteoblastsete luumetastaasidega patsiendid

Kliinilistes uuringutes suurenes vähem kui 6 luumetastaasiga patsientidel luumurdude tekkerisk ja elulemuse pikenemine ei olnud statistiliselt oluline. Ka eelmääratletud alarühma analüüsi põhjal ei paranenud üldine elulemus märkimisväärselt patsientidel, kellel luu aluseline fosfataas (ing *alkaline phosphatase* – ALP) oli < 220 Ü/l. Raadium-223 kasutamine väheste osteoblastsete luumetastaasidega patsientide ravis ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 5.1).

Luuüdi supressioon

Xofigo'ga ravitud patsientidel on esinenud luuüdi supressiooni, eelkõige trombotsütopeeniat, neutropeeniat, leukopeeniat ja pantsütopeeniat (vt lõik 4.8).

Seetõttu tuleb patsientidel teha hematoloogilised analüüsid enne Xofigo'ga ravi alustamist ja enne iga annuse manustamist. Enne esimest manustamist peab neutrofiilide absoluutarv (ing *absolute neutrophil count* – ANC) olema $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$ ja hemoglobiin $\geq 10,0$ g/dl. Enne järgnevat manustamist peab ANC olema $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ja trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$. Kui need näitajad vaatamata standardravile kuue nädala jooksul pärast Xofigo viimast manustamist ei taastu, tohib edasist ravi Xofigo'ga jätkata alles pärast kasu ja riski hoolikat hindamist.

Patsiente, kellel ilmneb luuüdi reservi vähenemine, nt pärast eelnevat tsütotoksilist keemiaravi ja/või välist kiiritusravi või kellel on luudesse levinud difuusne kaugelearenenud eesnäärmevähk (EOD4 (ing *extent of disease*) „superskanneering“), tuleb ravida ettevaatusega. III faasi uuringus täheldati nendel patsientidel sagedamini hematoloogilisi kõrvaltoimeid nagu neutropeenia ja trombotsütopeenia (vt lõik 4.8).

Pärast ravi Xofigo'ga läbiviidava tsütotoksilise keemiaravi ohutust ja efektiivsust ei ole kindlaks tehtud. Piiratud olemasolevad andmed näitavad, et patsientidel, kes said pärast Xofigo kasutamist keemiaravi, oli sarnane hematoloogiline profiil, kui patsientidel, kes said keemiaravi pärast platseebo kasutamist (vt ka lõik 5.1).

Crohni tõbi ja haavandiline koliit

Xofigo ohutust ja efektiivsust Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel ei ole uuritud. Kuna Xofigo eritub rooja kaudu, võib kiirgus põhjustada ägeda soolepõletiku süvenemist. Xofigo't võib manustada ägeda soolepõletikuga patsientidele alles pärast kasu ja riski hoolikat hindamist.

Seljaaju kompressioon

Ravimata algava või diagnoositud seljaaju kompressiooniga patsiendid peavad enne Xofigo'ga ravi alustamist või jätkamist läbima kliiniliselt näidustatud standardse ravi.

Luumurrud

Xofigo suurendab luumurdude tekkeriski. Kliinilises uuringus suurendas Xofigo lisamine abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooni kombinatsioonile Xofigo ravirühmas luumurdude esinemissagedust ligikaudu kolm korda (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Luumurdude tekkeriski suurenemist täheldati eelkõige osteoporoosi anamneesi ja vähem kui 6 luumetastaasiga patsientidel. Arvatakse, et Xofigo koguneb intensiivse ainevahetusega luupiirkondadesse, nt degeneratiivse luuhaiguse kolletesse (osteoporoos) või hiljutiste (mikro-)luumurdude asukohtadesse, suurendades seega luumurdude tekkeriski. Muud tegurid, nt samaaegselt kasutatavad steroidid, võivad luumurdude tekkeriski veelgi suurendada.

Enne raadium-223-ravi alustamist tuleb hoolikalt hinnata patsiendi luude seisundit (nt stsintigraafia abil või luude mineraalse tiheduse mõõtmisega) ja ravieelset luumurdude tekkeriski (nt osteoporoos, vähem kui 6 luumetastaasi, ravist tingitud luumurdude tekkeriski suurenemine, väike kehamassi indeks) ning patsienti vähemalt 24 kuud hoolikalt jälgida. Enne Xofigo'ga ravi alustamist või jätkamist tuleb kaaluda ennetavaid meetmeid, nt bisfosfonaatide või denosumabi kasutamist (vt lõik 4.8). Kõrge luumurdude tekkeriskiga

patsientidel tuleb hoolikalt kaaluda ravist saadavat kasu ja riske. Luumurdudega patsientidel tuleb enne Xofigo'ga ravi alustamist või jätkamist luumurrud ortopeediliselt stabiliseerida.

Lõualuu osteonekroos

Bisfosfonaate ja Xofigo't saavatel patsientidel ei saa välistada suurenenud riski lõualuu osteonekroosi tekkeks. III faasi uuringus on lõualuu osteonekroosi täheldatud 0,67% Xofigo rühma patsientidest (4/600), võrreldes 0,33%-ga platseeborühma patsientide seas (1/301). Kõik lõualuu osteonekroosiga patsiendid said eelnevalt või samaaegselt bisfosfonaate (nt zoledroonhape) ja eelnevat keemiaravi (nt dotsetakseel).

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Xofigo suurendab patsiendi üldist pikaajalist kumulatiivset kiirgusdoosi. Pikaajalist kumulatiivset kokkupuudet kiirgusega võib seostada suurenenud ohuga kasvajate ja pärilike defektide tekkeks. Eelkõige suureneb risk osteosarkoomi, müelodüsplastilise sündroomi ja leukeemia tekkeks. Kliiniliste uuringute kuni kolmeaastase jälgimisperioodi vältel ei ole teatatud ühestki Xofigo'st põhjustatud kasvaja juhust.

Gastrointestinaalne toksilisus

Ravi Xofigo'ga võib põhjustada kõhulahtisust, iiveldust ja oksendamist (vt lõik 4.8), mille tulemusel võib tekkida dehüdratsioon. Tähelepanu peab pöörama vedeliku piisavale (suukaudsele) tarbimisele, samuti tuleb patsiente jälgida vedelikupuuduse tekkimise suhtes. Patsiente tuleb teavitada, et ägeda või pideva kõhulahtisuse, iivelduse või oksendamise tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole. Dehüdratsiooni või hüpotensiooni sümptomitega patsiente tuleb viivitamatult ravida.

Kontratseptsioon meestel

Kuna kiirgus võib mõjutada spermatogeneesi, tuleb meestel soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni kuus kuud pärast Xofigo'ga ravi lõpetamist (vt lõik 4.6).

Abiained

Sõltuvalt manustatavast kogusest, sisaldab ravim kuni 54 mg (2,35 mmol) naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 2,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kuna koostoimeid kaltsiumi ja fosfaatidega ei saa välistada, tuleb kaaluda nimetatud ainete ja/või D-vitamiini kasutamise katkestamist mõned päevad enne Xofigo'ga ravi alustamist.

Samaaegne keemiaravi Xofigo kasutamise ajal võib soodustada luuüdi supressiooni tekkimist (vt lõik 4.4). Xofigo raviga samaaegselt toimuva keemiaravi ohutust ja efektiivsust ei ole kindlaks tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel

Reproduktiooni uuringuid Xofigo'ga ei ole loomadel läbi viidud.

Kiirgusega seotud võimalike toimete tõttu spermatogeneesile tuleb meestel soovitada kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni kuus kuud pärast Xofigo'ga ravi lõpetamist.

Rasedus ja imetamine

Xofigo ei ole näidustatud naistele. Xofigo't ei tohi kasutada naistel, kes on või võivad olla rasedad või imetavad last.

Fertiilsus

Andmed Xofigo toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad.

Loomkatsete põhjal võib järeldada, et Xofigo kiirgusel võivad olla toksilised toimed meessugunäärmetele ja spermatogeneesile (vt lõik 5.3). Meespatsientidele tuleb soovitada käia enne ravi alustamist nõustamisel sperma konserveerimise osas.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Xofigo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Xofigo üldine ohutusprofiil põhineb III faasi uuringus Xofigo'ga ravitud 600 patsiendilt saadud andmetel.

Xofigo't saanud patsientidel olid **kõige sagedamini** täheldatud kõrvaltoimed ($\geq 10\%$) kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, trombotsütopeenia ja luumurd.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia ja neutropeenia (vt lõik 4.4 ja allpool toodud alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis on esitatud Xofigo kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed (vt tabel 1). Need on klassifitseeritud organsüsteemi klasside järgi. Teatud reaktsiooni, selle sünonüümide ning sellega seotud seisundite kirjeldamiseks on kasutatud kõige sobivamaid MedDRA termineid.

Kliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed on klassifitseeritud nende esinemissageduse järgi.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes Xofigo'ga ravitud patsientidel ilmnenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	trombotsütopeenia	neutropeenia, pantsütopeenia, leukopeenia	lümfopeenia
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	luumurd		osteoporoos
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		süstekoha reaktsioonid	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Luumurrud

Xofigo suurendab luumurdude tekkeriski (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes vähendas samaaegne ravi bisfosfonaatide või denosumabiga raadium-223 monoteraapiat saanud patsientidel luumurdude esinemissagedust. Luumurde on esinenud kuni 24 kuu jooksul pärast raadium-223 esimese annuse manustamist.

Trombotsütopeenia ja neutropeenia

Trombotsütopeeniat (kõik astmed) esines 11,5%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 5,6%-l platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 6,3%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2%-l platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4). Kokkuvõttes esines 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat harvemini nendel patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli (2,8%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,8%-l platseebot saanud patsientidest), võrreldes patsientidega, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (8,9%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 2,9%-l platseebot saanud patsientidest). EOD4 („superskanneering“) patsientidel täheldati trombotsütopeeniat (kõik astmed) 19,6%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 6,7%-l platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme trombotsütopeeniat täheldati 5,9%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 6,7%-l platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Neutropeeniat (kõik astmed) esines 5%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 1%-l platseebot saanud patsientidest. 3. ja 4. astme neutropeeniat täheldati 2,2%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,7%-l platseebot saanud patsientidest. Kokkuvõttes esines 3. ja 4. astme neutropeeniat harvemini nendel patsientidel, kes ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli (0,8%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,8%-l platseebot saanud patsientidest), võrreldes patsientidega, kes olid eelnevalt saanud dotsetakseeli (3,2%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0,6%-l platseebot saanud patsientidest).

I faasi uuringus oli neutrofiilide ja trombotsüütide tase madalaim 2. kuni 3. nädalal pärast Xofigo ühekordse annuse intravenoosset manustamist.

Süstekoha reaktsioonid

Süstekoha 1. ja 2. astme reaktsioone, nt erüteemi, valu ja turset, esines 1,2%-l Xofigo'ga ravitud patsientidest ja 0%-l platseebot saanud patsientidest.

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Xofigo suurendab patsiendi üldist pikaajalist kumulatiivset kiirgusdoosi. Pikaajalist kumulatiivset kokkupuudet kiirgusega võib seostada suurenenud ohuga kasvajate ja pärilike defektide tekkeks. Eelkõige suureneb risk osteosarkoomi, müelodüsplastilise sündroomi ja leukeemia tekkeks.

Kliiniliste uuringute kuni kolmeaastase jälgimisperioodi vältel ei ole teatatud ühestki Xofigo'st põhjustatud kasvaja juhust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Xofigo tahtmatust üleannustamisest kliiniliste uuringute käigus ei ole teatatud.

Spetsiifiline antidoot puudub. Tahtmatu üleannustamise korral tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid, sh jälgida patsienti, arvestades võimalikku hematoloogilist ja gastrointestinaalset toksilisust.

I faasi kliinilises uuringus hinnati Xofigo ühekordseid annuseid (aktiivsusega kuni 276 kBq kehakaalu kilogrammi kohta), annust limiteerivat toksilisust uuringus ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: terapeutilised radiofarmatseutikumid, teised terapeutilised radiofarmatseutikumid, mitmesugused terapeutilised radiofarmatseutikumid, ATC-kood: V10XX03.

Toimemehhanism

Xofigo on terapeutiline alfaosakesi kiirgav ravim.

Selle toimeaine raadium-223 (raadium-223 dikloriidina) imiteerib kaltsiumit ja toimib valikuliselt luudele, eriti luumetastaasidega piirkondadele, moodustades komplekse luumineraali hüdroksiapatiidiga. Alfakiirgajate suur lineaarne energiasiire (80 keV/ μm) tekitab DNA kaksikahela ulatusliku purunemise külgnævates kasvajakudedes, mille tulemuseks on tugev tsütotoksiline toime. *In vivo* efektiivsusele aitab kaasa ka kasvaja mikrokeskkonnale (sh osteoblastidele ja osteoklastidele) avalduv toime. Raadium 223 alfaosakeste ulatus on väiksem kui 100 μm (so vähem kui 10 raku diameetrit), mis vähendab ümbritseva normaalse koe kahjustamist.

Farmakodünaamilised toimed

II faasi randomiseeritud uuringus leiti platseeboga võrreldes Xofigo puhul märkimisväärne paremus kõigi viie luu remodelleerimist näitava seerumi biomarkeri osas (luutekke markerid: luu aluseline fosfataas [ALP], üldine ALP ja I tüüpi prokollageeni N-terminaalne propeptiid [PINP], luuresorptsiooni markerid: I tüüpi kollageeni C-terminaalne ristsidemega telopeptiid / seerumi I tüüpi kollageeni C-terminaalne ristsidemega telopeptiid [S-CTX-I] ja I tüüpi kollageeni ristsidemega C-telopeptiid [ICTP]).

Südame elektrofüsioloogia / QT-intervalli pikenemine

III faasi uuringu (ALSYMPCA) 29 patsiendist koosnevas alamrühmas ei esinenud Xofigo intravenoossel manustamisel võrreldes platseeboga olulist QTc-intervalli pikenemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Xofigo kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas randomiseeritud korduvannustega III faasi mitmekeskulises uuringus (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) sümptomaatiliste luumetastaasidega kaastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel. Vistseraalsete metastaasidega ja üle 3 cm suuruse pahaloomulise lümfadenopaatiaga patsiente uuringusse ei kaasatud.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Peamised teised tulemusnäitajad olid aeg ravi algusest kuni luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekkeni (ing *symptomatic skeletal events* – SSE), aeg üldise aluselise fosfataasi (ALP) progressioonini, aeg prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) progressioonini, ravivastus üldisele ALP-le ja üldise ALP normaliseerumine.

Kindlal kuupäeval toimunud vaheanalüüsi (kinnitav analüüs) kaasati 809 patsienti, kes olid randomiseeritud suhtes 2:1 saama Xofigo't 55 kBq/kg intravenoosselt kuue tsükliks iga nelja nädala järel (N = 541) koos parima standardse raviga või vastavat platseebot koos parima standardse raviga (N = 268). Parima standardse ravi hulka kuulusid nt paikne väline kiiritusravi, bisfosfonaadid, kortikosteroidid, antiandrogeenid, östrogeenid, estramustiin või ketokonasool.

Enne üleminekupunkti (st pakkudes platseeborühma patsientidele Xofigo'ga ravi saamise võimalust) rakendamist viidi 921-l randomiseeritud patsiendil läbi ohutuse ja üldise elulemuse täiendatud kirjeldav analüüs.

Patsientide andmed ja haiguse algnäitajad (vaheanalüüsi populatsioon) olid Xofigo ja platseeborühmas sarnased. Xofigo osas olid need järgmised:

- patsientide keskmine vanus oli 70 aastat (vahemikus 49 kuni 90 aastat);

- 87% uuringusse kaasatud patsientidest oli üldseisundi näitaja ECOG kriteeriumide järgi 0 kuni 1;
- 41% said bifosfonaate;
- 42% patsientidest ei olnud saanud eelnevalt dotsetakseeli, sest neid peeti dotsetakseel-raviks mittesobivateks või keeldusid patsiendid sellest ravist;
- 46%-l patsientidest ei olnud valu või oli valu intensiivsus WHO skaala järgi 1 (asüptomaatiline või kergelt sümptomaatiline); 54%-l oli valu intensiivsus WHO skaala järgi 2...3;
- 16%-l patsientidest oli < 6 luumetastaasi, 44%-l patsientidest oli 6...20 luumetastaasi, 40%-l patsientidest oli rohkem kui 20 luumetastaasi või „superskanneering“.

Raviperioodi ajal said 83% patsientidest samaaegselt luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) agoniste, 21% patsientidest said samaaegselt antiandrogeene.

Nii vaheanalüüsi kui ka täiendatud analüüsi tulemused näitasid, et üldine elulemus oli Xofigo't koos prima standardraviga saanud patsientidel märkimisväärselt parem kui platseebot koos prima standardraviga saanud patsientidel (vt tabel 2 ja joonis 2). Platseeborühmas täheldati rohkem eesnäärmevähiga mitte-seotud surmajuhte (4,8% Xofigo rühmas (26/541) võrrelduna 8,6% platseeborühmas (23/268)).

Tabel 2. III faasi ALSYMPCA-uuringu tulemused elulemuse kohta

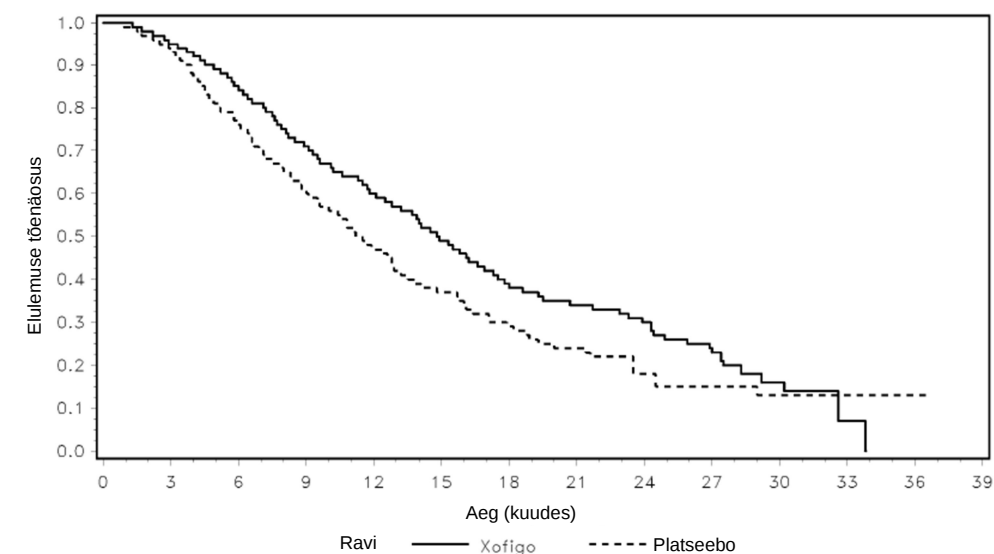
	Xofigo	Platseebo
Vaheanalüüs	N = 541	N = 268
Surmajuhtude arv (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,0 (12,1...15,8)	11,2 (9,0...13,2)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,695 (0,552...0,875)	
p-väärtus ^a (2-poolne)		0,00185
Täiendatud analüüs	N = 614	N = 307
Surmajuhtude arv (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes) (95% CI)	14,9 (13,9...16,1)	11,3 (10,4...12,8)
Riskitiheduste suhe ^b (95% CI)	0,695 (0,581...0,832)	

CI = usaldusintervall

^a III faasi ALSYMPCA-uuring peatati pärast vaheanalüüsi seoses uuringuravimi efektiivsusega. Kuna täiendatud analüüs on ainult kirjeldava eesmärgiga, ei ole p-väärtust antud.

^b Riskitiheduste suhe (Xofigo vs. platseebo) < 1 Xofigo kasuks.

Joonis 2. Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõverad (täiendatud analüüs)



Riskiga patsientide arv

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

Vaheanalüüsi ja täiendatud analüüsi tulemused näitasid võrreldes platseeborühmaga Xofigo rühmas märkimisväärsed paranemist ka kõigis peamistes teisestest tulemusnäitajates (vt tabel 3). ALP progressiooni andmeid toetasid 12. nädala andmed, kus ilmnas statistiliselt märkimisväärne ülekaal ALP normaliseerumise ja ALP ravivastuste suhtes.

Tabel 3. III faasi ALSYMPCA-uuringu teised tulemusnäitajad (vaheanalüüs)

		Esinemine [patsientide arv (%)]		Aeg haigusjuhuni-analüüs (95% CI) [mediaan, kuude arv]		Riskitiheduste	p-väärtus
		Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	Xofigo N = 541	Platseebo N = 268	suhe < 1 Xofigo kasuks	
Luustikuga seotud sümptomaatiline muutus (SSE)	SSE ühendatud tulemusnäitaja^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
	Väline kiiritusravi valu leevendamiseks	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483–0,871)	0,00375
	Seljaaju kompressioon	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223–0,877)	0,01647
	Kirurgiline sekkumine	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267–2,398)	0,69041
	Luumurrud	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236–0,856)	0,01255
Üldine ALP progressioon^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5–4,1)	0,162 (0,120–0,220)	< 0,00001
PSA progressioon^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 = aluseline fosfataas; CI = usaldusintervall; NE = ei ole hinnatav; PSA = prostata spetsiifiline antigeen;

SSE (ing *symptomatic skeletal event*) = luustikuga seotud sümptomaatiline muutus

a Määratletud kui: väline kiiritusravi valu leevendamiseks või patoloogiline luumurd või seljaaju kompressioon või kasvaja seotud ortopeediline kirurgiline sekkumine

b Ei ole hinnatav mediaanijärgsete ebapiisavate haigusjuhtude tõttu

c Määratletud kui $\geq 25\%$ suurenemine võrreldes algnäitaja/madalaima näitajaga

d Määratletud kui $\geq 25\%$ suurenemine ja absoluutväärtuse suurenemine ≥ 2 ng/ml võrreldes algnäitaja/madalaima näitajaga

Alarühma elulemuse analüüs

Alarühma elulemuse analüüs näitas Xofigo'ga ravi püsivat positiivset tulemust elulemusele, mis ei sõltunud bisfosfonaatide kasutamisest ravi alguses ega dotsetakseeli eelnevast kasutamisest.

III faasi uuringus ALSYMPCA ei suudetud üldises elulemuses näidata statistiliselt olulist raviparemust alarühmades, kus patsientidel oli vähem kui 6 metastaasi (raadium-223 ja platseebo riskitiheduste suhe [HR] 0,901; 95% CI [0,553...1,466], $p = 0,674$) või ravieelne üldine ALP < 220 Ü/l (HR 0,823; 95% CI [0,633...1,068], $p = 0,142$). Seetõttu võib ravi olla vähem efektiivne patsientidel, kelle luumetastaaside osteoblastne aktiivsus on väiksem.

Elukvaliteet

Tervisega seotud elukvaliteeti (ing *Health Related Quality of Life – HRQOL*) hinnati III faasi ALSYMPCA-uuringus eri küsimustikega: EQ-5D (üldine vahend) ja FACT-P (eesnäärmevähispetsiifiline vahend). Mõlemas rühmas kogesid patsiendid elukvaliteedi langust. Platseeboga võrreldes oli elukvaliteedi langus raviperioodi vältel aeglasem Xofigo rühmas, mõõdetuna EQ-5D küsimustiku väärtuskoori ($-0,040$ versus $-0,109$; $p = 0,001$), EQ-5D ise teada antud tervise visuaalse analoogskaala (VAS) skooride ($-2,661$ versus $-5,860$; $p = 0,018$) ja FACT-P koguskoori ($-3,880$ versus $-7,651$; $p = 0,006$) järgi, kuid siiski ei ole need erinevused statistiliselt olulised. Piiratud andmete kohaselt kestab tervisega seotud elukvaliteedi languse edasilükkumine ka ravijärgses perioodis.

Valu leevendamine

III faasi ALSYPMCA uuringu andmed (aeg valu leevendamiseks kasutatud välise kiiritusravi teostamiseni ning luuvalu kõrvaltoimena märkinud patsientide väiksem arv Xofigo rühmas) viitasid Xofigo positiivsele toimele luuvalu leevendamisel.

Järgnev ravi tsütotoksiliste ainetega

2:1 suhtega randomiseeritud ALSYPMCA uuringus said 93 (15,5%) Xofigo rühma patsienti ja 54 (17,9%) platseeborühma patsienti pärast viimast ravi erinevatel aegadel tsütotoksilist keemiaravi. Kahe rühma hematoloogiliste laboratoorsete näitajate vahel erinevusi ei täheldatud.

Kasutamine koos abiraterooni ja prednisooni/prednisolooniga

Xofigo kliinilist efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga hinnati randomiseeritud platseeboga kontrollitud mitmekeskuselises III faasi uuringus (ERA-223), kuhu kaasati 806 asümptomaatilist või väheste sümptomitega patsienti, kellel oli diagnoositud kastreerimise suhtes resistentne luumetastaasidega eesnäärmevähk ning kes ei olnud varasemalt kemoteraapiat saanud. Sõltumatu andmemonitooringu komitee soovitusel lõpetati uuringu pimendatud osa planeeritust varem. Uuringu vaheanalüüsi kohaselt esines rohkem luumurde (28,6% vs 11,4%) ja vähenes üldise elulemuse mediaan (30,7 kuud vs 33,3 kuud; HR 1,195; 95% CI [0,950...1,505], $p = 0,13$) Xofigo, abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni saanud patsientide rühmas, võrrelduna patsientidega, kes said platseebot koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Xofigo'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kõigi pahaloomuliste kasvajaalaste haiguste (v.a kesknärvisüsteemi kasvajakasvaja, hematopoeetilised ja lümfikoe kasvajakasvaja) ning hulgrimüeloomi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldtutvustus

Andmed farmakokineetika, biojaotuvuse ja dosimeetria kohta saadi kolmest I faasi uuringust. Farmakokineetilisi andmeid saadi 25-lt patsiendilt, kellele manustatavad aktiivsused olid vahemikus 51...276 kBq/kg. Farmakokineetika, biojaotuvuse ja dosimeetria andmeid saadi 6-lt patsiendilt, kellele manustati 110 kBq/kg kaks korda 6-nädalase vahetajaga ja 10-lt patsiendilt, kellele manustati 55, 110 või 221 kBq/kg.

Imendumine

Xofigo't manustatakse intravenoosse süstina, seega on ravim 100% biosaadavusega.

Jaotumine ja neeldumine elundites

Pärast intravenooset süstimist kandub raadium-223 verest kiiresti peamiselt luudesse ja luumetastaasidesse, või eritub soolestikku.

15 minutit pärast süstimist oli veres ligikaudu 20% süstitud aktiivsusest, nelja tunni möödumisel oli see väärtus ligikaudu 4%. 24 tundi pärast süstimist vähenes see alla 1%. Jaotumisruumala oli suurem kui veremaht, mis osutab jaotumisele perifeersetesse piirkondadesse.

10 minutit pärast süstimist tuvastati aktiivsust luudes ja soolestikus. 4 tundi pärast süstimist oli luudes ca 61% ja soolestikus ca 49% radioaktiivsest annusest.

Neli tundi pärast süstimist ei täheldatud märkimisväärset neeldumist teistesse organitesse, nt südamesse, maksa, neerudesse, kusepõie või põrna.

Biotransformatsioon

Raadium-223 on isotoop, mis laguneb, mitte ei metaboliseeru.

Eritumine

Roojaga väljutamine on peamine kehast eritumise tee. Ligikaudu 5% väljub uriiniga, maksa ja sapiteede kaudu eritumise kohta tõendid puuduvad.

Seitse päeva pärast süstimist tehtud kogu keha mõõtmised (pärast lagunemise suhtes korrigeerimist) näitasid, et kehast oli eritunud keskmiselt 76% manustatud aktiivsusest. Raadium-223 dikloriidi seedetraktist eritumise kiirust mõjutab suurel määral inimeste erinev soolestiku tühjendamise sagedus, mis võib ulatuda tavapärasest ühest korrast päevas kuni ühe korra nädalas.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Raadium-223 dikloriidi farmakokineetilised omadused olid uuritud aktiivsusevahemikus (51...276 kBq/kg) lineaarsed.

Lapsed

Xofigo ohutust ja efektiivsust lastel ning alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Rottidel läbi viidud ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringutes olid peamiseks leidudeks vähenenud kehakaalu kasv, hematoloogilised muutused, aluselise fosfataasi vähenenud sisaldus seerumis ning mikroskoopilised leiud luuüdis (vereloomerakkude arvu vähenemine, fibroos), põrnas (sekundaarne ekstramedullaarne hematopoees) ja luudes (osteotsüütide, osteoblastide ja osteoklastide arvu vähenemine, sidekoe ja luude kahjustused, füüsi/kasvuplaadi joone katkemine/korras). Need leiud olid seotud kiirgusest tingitud hematopoeesi kahjustusest ja osteogeneesi vähenemisest ning hakkasid ilmnenema väikseimal aktiivsusel 22 kBq kehakaalu kilogrammi kohta (0,4-kordne kliiniliselt soovitatav annus).

Koortel täheldati hematoloogilisi muutusi alates väikseimast aktiivsusest 55 kBq/kg (kliiniliselt soovitatav annus). Pärast raadium-223 dikloriidi ühekordse annuse manustamist annuses 497 kBq kehakaalu kilogrammi kohta (9-kordne kliiniliselt soovitatav aktiivsus) täheldati koortel annust limiteerivat müelotoksilisust.

Pärast kliiniliselt soovitatava aktiivsuse 55 kBq kehakaalu kilogrammi kohta korduvat manustamist üks kord iga nelja nädala järel kuue kuu jooksul, tekkisid kahel koeral vaagnaluude nihketa murrud. Kuna ravitud loomade teiste luude trabekulaarses luukoes esines erineval määral osteolüüsi, ei saa osteolüüsi kontekstis spontaanseid murde välistada. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Koortel täheldati võrkkesta irdumist pärast aktiivsuste 166 ja 497 kBq kehakaalu kilogrammi kohta (3- ja 9-kordne kliiniliselt soovitatav annus) ühekordset süstimist, kuid mitte pärast kliiniliselt soovitatava aktiivsuse 55 kBq kehakaalu kilogrammi kohta korduvat (kord iga nelja nädala järel kuue kuu vältel) süstimist. Võrkkesta irdumise täpne mehhanism on teadmata, kuid kirjanduse andmetel neeldub raadium koerte silmades just *tapetum lucidum*'isse. Kuna inimestel ei ole *tapetum lucidum*'it, on nende leidude kliiniline tähtsus inimestele teadmata. Kliinilistes uuringutes ei ole teatatud ühestki võrkkesta irdumise juhtumist.

Raadium-223 dikloriidi väljutamisega seotud elundites ei täheldatud histoloogilisi muutusi.

Osteosarkoomide teket, mis on luudesse suunduvate radionukliidide teadaolev toime, täheldati rottidel kliiniliselt oluliste annuste manustamisel 7...12 kuud pärast ravi alustamist. Koortega läbi viidud uuringutes osteosarkoome ei esinenud. Xofigo kliinilistes uuringutes ei teatatud ühestki osteosarkoomi juhust. Osteosarkoomide tekkimise risk raadium-223-ga kokku puutuvatel patsientidel ei ole hetkel teada. Neoplastilistest muutustest, v.a osteosarkoomid, teatati ka rottidega läbi viidud pikemaajalistes (12...15 kuud) toksilisuse uuringutes (vt lõik 4.8).

Embrüotoksilisus/reproduktsoonitoksilisus

Reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud. Üldiselt avaldavad radionukliidid toimet reproduktioonile ja arengule.

Pärast raadium-223 dikloriidi annuse ≥ 2270 kBq kehakaalu kilogrammi kohta (≥ 41 -kordne kliiniliselt soovitatav aktiivsus) ühekordset manustamist täheldati isaste rottide munandite mõnes seemnejuhas väikest ebanormaalsete spermatotsüütide arvu. Muus osas tundusid munandid toimivat normaalselt, epididümiidides oli spermatotsüütide sisaldus normaalne. Pärast raadium-223 dikloriidi annuse ≥ 359 kBq kehakaalu kilogrammi kohta ($\geq 6,5$ -kordne kliiniliselt soovitatav aktiivsus) ühekordset või korduvat manustamist täheldati emastel rottidel emakapoliüpe (endomeetriumi strooma).

Kuna raadium-223 jaotub peamiselt luudesse, on toksiliste toimete võimalik tekkerisk kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientide meessugunäärmetes väga madal, kuid seda ei saa välistada (vt lõik 4.6).

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Uuringuid Xofigo mutageense ja kartsinogeense potentsiaali kohta ei ole läbi viidud. Üldiselt peetakse radionukliide genotoksilisteks ja kartsinogeenseteks.

Farmakoloogiline ohutus

Märkimisväärseid toimeid elutähtsatele organsüsteemidele, st kardiovaskulaarsele- (koerad), respiratoorsele- või kesknärvisüsteemile (rotid), pärast ühekordse aktiivsuse 497...1100 kBq kehakaalu kilogrammi kohta (9-kordne [koerad] kuni 20-kordne [rotid] kliiniliselt soovitatav aktiivsus) manustamist ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi
Naatriumtsitraat
Naatriumkloriid
Lahjendatud vesinikkloriidhape

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

28 päeva

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Radiofarmatseutiliste preparaatide säilitamine peab toimuma vastavalt radioaktiivsete ainete käitlemise kohalikele seadustele.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitu I tüüpi klaasist viaal, millel on hall bromobutüülist kummikork (etüleen-tetrafluoroetüleenist (ETFE) fooliumkattega või ilma), kaetud alumiiniumtihendiga. Viaal sisaldab 6 ml süstelahust.

Viaali hoitakse pliikonteineris.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised hoiatused

Radiofarmatseutilisi preparaate tohivad vastu võtta, kasutada ja manustada ainult volitatud isikud, selleks ette nähtud kliinilistes asutustes. Radiofarmatseutiliste ravimite vastuvõtmist, säilitamist, kasutamist, üleandmist ja hävitamist reguleerivad pädeva ametkonna eeskirjad ja/või asjakohased kasutusload.

Radiofarmatseutilisi preparaate peab käitlema viisil, mis vastab nii kiirgusohutuse kui ka ravimi kvaliteedi nõuetele. Rakendada tuleb asjakohaseid aseptilisi ettevaatusabinõusid.

Kiirguskaitse

Raadium-223 ja selle tütaruumade lagunemisega seotud gammakiirgus võimaldab mõõta Xofigo radioaktiivsust ning saastumist standardsete vahenditega.

Radiofarmatseutiliste preparaatide manustamisel tekib oht teiste inimeste tervisele (väline kiirgus või saastumine kehavedelike nagu uriini, rooja, okse jne kaudu). Seetõttu tuleb rakendada kiirguskaitse ettevaatusabinõusid vastavalt riiklikele nõuetele. Kehavedelikega kokkupuutunud materjalide (nt voodilinade) käsitlemisel tuleb rakendada ettevaatust. Ehkki raadium-223 kiirgab valdavalt alfaosakesi, eraldub raadium-223 ja selle radioaktiivsete tütarisotoopide lagunemisel ka gamma- ja beetakiirgust. Patsiendi annuste käitlemisega seotud väline kokkupuude radioaktiivse kiirgusega on märkimisväärselt väiksem, võrreldes ravieesmärkidel manustatavate teiste radiofarmatseutikumidega, sest manustatud radioaktiivsus on tavaliselt alla 8 Mbq. Siiski soovitatakse nii vähe kui on mõistlikult saavutatav (ALARA) põhimõttest kinnipidamiseks ja kiirgusega kokkupuute minimeerimiseks, vähendada kiirgusallikate mõjupiirkondades olemise aega, suurendada kaugust kiirgusallikatest ja kasutada asjakohaseid kaitsemeetmeid.

Kasutamata radiofarmatseutiline preparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Xofigo valmistamiseks või manustamiseks kasutatud vahendeid tuleb käidelda radioaktiivse jäätmematerjalina.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/873/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. november 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. juuni 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

11. DOSIMEETRIA

Kliiniliste biojaotuvuse andmete alusel arvutati neeldunud kiirgusdoos. Neeldunud annuste arvutamisel kasutati meditsiinilise sisemise kiirgusdoosi (ing *Medical Internal Radiation Dose* – MIRD) algoritmil põhinevat tarkvara OLINDA/EXM (ing *Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling*), mida kasutatakse laialdaselt kindlaks tehtud beeta- ja gammaosakesi kiirgavate radionukliidide jaoks. Raadium-223 kohta, mis kiirgab peamiselt alfaosakesi, tehti täiendavad arvutused soolestiku, punase luuüdi ja luu-/osteogeensete rakkude kohta, et tagada Xofigo jaoks parimad võimalikud neeldunud annuse arvutused, võttes arvesse täheldatud biojaotuvust ja konkreetseid karakteristikuid (vt tabel 4).

Tabel 4. Arvutatud neeldunud kiirguse annused elundites

Sihтелund	Alfaosakeste ¹ emissioon (Gy/MBq)	Beetaosakeste emissioon (Gy/MBq)	Gammaosakeste emissioon (Gy/MBq)	Koguannus (Gy/MBq)	Variatsiooni- koefitsient (%)
Neerupealised	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Aju	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Rinnad	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Sapipõie sein	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² sein	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Peensoole sein	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Maosein	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI ³ sein	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Südame sein	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Neerud	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Maks	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Kopsud	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	... ⁴
Lihased	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Munasarjad	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Punane luuüdi	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogeensed rakud	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Nahk	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Põrn	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Munandid	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Harknääre	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Kilpnääre	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Kusepõie sein	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Emakas	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Kogu keha	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

¹Kuna enamikus pehmetes kudedes ei täheldatud raadium-223 neeldumist, määrati alfaosakeste osakaaluks elundi koguannusele nendes elundites null

²LLI (ing *lower large intestine*): jämesoole alumine osa

³ULI (ing *upper large intestine*): jämesoole ülemine osa

⁴Kopsudes neeldunud annus saadi kõigi uuringus osalenud isikute verest mõõdetud aktiivsuse koondandmete põhjal, kasutades mudelil põhinevat arvutust

Xofigo kliinilistes uuringutes täheldatud hematoloogiliste kõrvaltoimete esinemissagedus ja raskusaste on palju väiksemad, kui võiks eeldada arvutustest punasesse luuüdisse imendunud annuste kohta. See võib olla seotud alfaosakeste kiirguse ruumilise jaotumisega, mis põhjustab punases luuüdis ebaühtlast kiirgusannust.

12. RADIOFARMATSEUTILISE PREPARAADI VALMISTAMISE JUHEND

Enne kasutamist tuleb ravimpreparaati visuaalselt kontrollida. Xofigo on selge värvitu lahus ja seda ei tohi kasutada, kui ilmneb värvimuutus, esineb tahkeid osakesi või kui konteiner on kahjustatud.

Xofigo on kasutusvalmis lahus ja seda ei tohi lahjendada ega segada teiste lahustega.

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Konkreetselt patsiendile manustatava mahu arvutamisel tuleb kasutada järgmisi andmeid:

- patsiendi kehakaal (kg);
- annus (55 kBq kehakaalu kilogrammi kohta);
- radiofarmatseutilise preparaadi radioaktiivsuse kontsentratsioon (1100 kBq/ml) referentskuupäeval. Referentskuupäev on märgitud viaalil ja pliikonteineri sildil;
- lagunemise paranduskoefitsient (ing *decay correction* – DK) raadium-223 füüsikalise lagunemise korrigeerimiseks. Iga viaaliga on pakendi infolehega kaasas paranduskoefitsientide tabel.

Manustatavas mahus sisalduvat radioaktiivsust tuleb kontrollida asjakohaselt kalibreeritud dooskalibraatoriga tehtud mõõtmisega.

Patsiendile manustatav kogumaht tuleb arvutada järgmiselt:

$$\text{Manustatav maht (ml)} = \frac{\text{kehakaal (kg)} \times \text{aktiivsus (55 kBq kehakaalu kg kohta)}}{\text{DK koefitsient} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Kasutamata radiofarmatseutiline preparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Täpne teave selle radiofarmatseutilise preparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norra

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid.

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa hoidja korraldab efektiivsuse ja ohutuse põhjalikumaks kirjeldamiseks kokkulepitud uuringuplaani kohase randomiseeritud avatud mitmekeskuselise IV faasi uuringu, kus käsitletakse eelkõige luumurdude tekkeriski ning vistseraalsete ja sõlmjate metastaaside moodustumise riski raadium-223 kasutamisel lubatud näidustustel ja esitab selle tulemused.	2025. a III kvartal
Uuringuplaani tuleb kavandada patsientide rühmiti randomiseerimine ALP kogusisalduse järgi.	
Müügiloa hoidja korraldab haiguse leviku, annuse ja raadium-223 jaotumise (luumetastaasides vs. kahjustatud luukoes [nt osteoporoos] vs. normaalses luukoes) vahelise suhte põhjalikumaks kirjeldamiseks kokkulepitud uuringuplaani kohase biojaotuvuse I faasi uuringu ja esitab selle tulemused.	2026. a I kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PLIIKONTEINER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xofigo 1100 kBq/ml süstelahus
raadium Ra 223 dikloriid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml lahust sisaldab 1100 kBq raadium Ra 223 dikloriidi (raadium-223 dikloriid), mis vastab referentskuupäeval 0,58 ng raadium-223-le.
Üks viaal sisaldab 6 ml lahust (6,6 MBq raadium-223 dikloriidi referentskuupäeval).

3. ABIAINED

Süstevesi, naatriumtsitraat, naatriumkloriid, vesinikkloriidhape. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

6 ml

1100 kBq/ml kl 12 (CET) ref kp: [PP/KK/AAAA]

6,6 MBq/viaal kl 12 (CET) ref kp: [PP/KK/AAAA]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitamine peab toimuma vastavalt radioaktiivsete ainete käitlemise kohalikele seadustele.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

[Bayer'i logo]

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/873/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAAL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xofigo 1100 kBq/ml süstelahus
raadium Ra 223 dikloriid
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6 ml
6,6 MBq/viaal kl 12 (CET) ref kp: [PP/KK/AAAA]

6. MUU



[Bayer'i logo]

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xofigo 1100 kBq/ml süstelahus raadium Ra 223 dikloriid

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga, kes vastutab protseduuri eest.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xofigo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xofigo kasutamist
3. Kuidas Xofigo't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xofigo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xofigo ja milleks seda kasutatakse

See ravim sisaldab toimeainena raadium Ra 223 dikloriidi (raadium-223 dikloriid).

Xofigo't kasutatakse kastreerimise suhtes resistentse kaugelearenenud eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kelle haigus progresseerub jätkuvalt pärast vähemalt kahte muud vähiravi (v.a meessuguhormoonide sisaldust vähendav hormoonravi), või kellele ei sobi ükski muu vähiravi. Kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähk on vähk eesnäärmes (mehe reproduktiivsüsteemi nääre), mis ei allu meessuguhormoonide sisaldust vähendavale ravile. Xofigo't kasutatakse ainult juhul, kui haigus on levinud luudesse ja põhjustab sümptomeid (nt valu), kuid ei ole levinud teistesse siseelunditesse.

Xofigo sisaldab radioaktiivset ainet raadium-223, mis jäljendab luudes olevat kaltsiumit. Pärast süstimist kandub raadium-223 sellistesse luu piirkondadesse, kuhu on levinud kasvaja ja kiirgab seal lühikese ulatusega kiirgust (alfaosakesed), mis tapab ümbritsevaid kasvajarakke.

2. Mida on vaja teada enne Xofigo kasutamist

Xofigo't ei tohi manustada

- koos abiraterooni ja prednisooni/prednisolooniga (mida kasutatakse koos eesnäärmevähi raviks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xofigo manustamist pidage nõu oma arstiga.

- Xofigo't ei tohi kasutada kombinatsioonis abiraterooni ja prednisooni/prednisolooniga, kuna sellisel juhul võib suureneda luumurdude või surma risk. Xofigo toimeid kasutamisel koos muude eesnäärmevähi korral kasutatavate ravimitega ei ole kindlaks tehtud. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, palun öelge seda oma arstile.
- Kui teile plaanitakse Xofigo'ga ravi pärast abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni kasutamist, peab enne Xofigo'ga ravi alustamist 5 päeva ootama.
- Kui teile plaanitakse pärast Xofigo'ga ravi muud vähiravi, peab enne ravi alustamist ootama vähemalt 30 päeva.

- Kui luuvähk ei põhjusta sümptomeid, nt valu, ei ole Xofigo kasutamine soovitatav.
- Xofigo võib põhjustada vererakkude ja vereliistakute arvu vähenemist. **Enne ravi alustamist ja enne iga järgnevat annust teeb arst teile vereanalüüsi.** Nende analüüside tulemuste alusel otsustab arst, kas ravi saab alustada, jätkata, või tuleb see edasi lükata või katkestada.
- Kui teie **vererakkude tootmine luuüdis on vähenenud**, nt kui te olete saanud eelnevalt keemiaravi (teised ravimid mida kasutatakse kasvajaarakkude hävitamiseks) ja/või kiiritusravi, võib teil olla suurenenud risk ja arst ravib teid ettevaatusega.
- Juhul kui kasvaja on levinud ulatuslikult luudesse, võib teil tõenäolisemalt tekkida vererakkude ja vereliistakute arvu vähenemine. Seepärast ravib arst teid ettevaatusega.
- Olemasolevad piiratud andmed ei näita olulisi erinevusi vererakkude tootmises patsientidel, kes saavad pärast Xofigo kasutamist keemiaravi, võrreldes patsientidega, kellele pole Xofigo't manustatud.
- Andmed Xofigo kasutamise kohta **Crohni tõvega** (soolestiku pikaajaline põletikuline haigus) ja **haavandilise koliidiga** (käärsoole pikaajaline põletik) patsientidel puuduvad. Kuna Xofigo eritub roojaga, võib soolestiku äge põletikuline haigus süveneda. Kui teil esineb selline seisund, kaalub arst hoolikalt, kas teile Xofigo't manustada või mitte.
- Kui teil on ravimata **seljaaju kompressioon** või teil peetakse seljaaju kompressiooni tekkimist (surve seljaaju närvidele, mida võib põhjustada kasvaja või mõni muu haigus) tõenäoliseks, ravib arst standardse raviga kõigepealt seljaaju kompressiooni, enne kui alustab või jätkab Xofigo'ga ravi.
- Kui teil on **osteoporoos** või teadaolev luumurdude tekkerisk (nt **hiljutine luumurd, haprad luud**) või kui võtate või olete võtnud **steroide** (nt prednisoon/prednisoloon), rääkige sellest oma arstile. Teil võib olla suurem luumurdude tekkerisk. Arst võib teile enne Xofigo'ga ravi alustamist või jätkamist määrata ravimit luumurdude ennetamiseks.
- Kui teil tekib enne Xofigo'ga ravi, selle ajal või pärast seda **uus või ebatavaline valu** või **turse luupiirkonnas**, peate oma arstiga nõu pidama.
- Kui teil on **luumurd**, stabiliseerib arst enne Xofigo'ga ravi alustamist või jätkamist murdunud luu. Kui te võtate või olete võtnud **bisfosfonaate**, või te saite enne Xofigo'ga ravi keemiaravi, palun öelge seda oma arstile. Sellisel juhul ei saa välistada riski **lõualuu osteonekroosi** (surnud kude lõualuus, mida on enamasti täheldatud bisfosfonaate saanud patsientidel) tekkeks (vt lõik 4).
- Xofigo tõttu suureneb teie üldine pikaajaline kumulatiivne kiirgusdoos. Pikaajaline kumulatiivne kokkupuude kiirgusega võib suurendada kasvaja (eelkõige luuvähi ja leukeemia) ja pärilike kõrvalekallete tekkimise riski. Kliiniliste uuringute kuni kolmeaastase jälgimisperioodi vältel ei ole teatatud ühestki Xofigo'st põhjustatud kasvaja juhus.

Arst kontrollib kõigepealt teie luude seisundit ja alles siis otsustab, kas Xofigo'ga ravi on teile sobiv. Xofigo'ga ravi ajal ja 2 aasta jooksul ravi alustamisest jälgib arst pidevalt teie luude seisundit.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole kasutamiseks lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Xofigo

Koostoimeid teiste ravimitega ei ole uuritud.

Xofigo't ei tohi kasutada kombinatsioonis abiraterooni ja prednisooni/prednisolooniga, kuna sellisel juhul võib suurenedada luumurdude või surma risk. Xofigo toimeid kasutamisel koos muude eesnäärmevähi korral kasutatavate süsteemsete ravimitega ei ole kindlaks tehtud. Kui te võtate mõnda neist ravimitest, palun öelge seda oma arstile.

Kui võtate või olete enne Xofigo'ga ravi võtnud bisfosfonaate või teisi luid kaitsvaid ravimeid või steroide (nt prednisoon/prednisoloon), rääkige sellest oma arstile. Teil võib olla suurem luumurdude tekkerisk.

Kui te võtate kaltsiumi, fosfaate ja/või D-vitamiini, siis otsustab arst pärast hoolikat kaalumist nimetatud ainete kasutamise ajutise katkestamise vajalikkuse üle enne Xofigo'ga ravi alustamist.

Andmed **Xofigo kasutamise kohta samaaegselt koos keemiaraviga** (muud ravimid, mida kasutatakse kasvajaarakkude hävitamiseks) puuduvad. Xofigo ja keemiaravi samaaegne kasutamine võib vähendada veelgi teie vererakkude ja vereliistakute arvu.

Teatage oma arstile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid.

Rasedus ja imetamine

Xofigo ei ole ette nähtud kasutamiseks naistel ja seda ei tohi anda naistele, kes on rasedad, võivad olla rasedad või toidavad last rinnaga.

Rasestumisvastaste vahendite kasutamine meestel ja naistel

Kui te olete sugulises vahekorras naisega, kes võib rasestuda, on teil soovitatav kasutada Xofigo'ga ravi ajal ja kuni kuus kuud pärast ravi lõppemist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Viljakus

Xofigo tekitatud kiirgus võib kahjustada teie viljakust. Küsige arstilt, kuidas see võib teid mõjutada, eriti juhul, kui planeerite tulevikus laste saamist. Võimalik, et soovite enne ravi alustamist pidada nõu sperma konserveerimise osas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tõenäoliselt ei kahjusta Xofigo teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Xofigo sisaldab naatriumi

Sõltuvalt manustatavast kogusest, sisaldab ravim kuni 54 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 2,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Xofigo't kasutada

Xofigo'ga sarnaste ravimite kasutamisele, käsitlemisele ja hävitamisele kehtivad ranged seadused. Seda kasutatakse ainult kindlaksmääratud kontrollitud asutustes. Radiofarmatseutilist preparaati käsitsevad ja manustavad teile ainult need inimesed, kes on saanud ravimi ohutu kasutamise väljaõppe ja vastava kvalifikatsiooni. Need isikud pööravad erilist tähelepanu radiofarmatseutilise preparaadi ohutule kasutamisele ja teavitavad teid oma toimingutest.

Teile manustatav annus sõltub teie kehakaalust. Protseduuri eest vastutav arst arvutab teie jaoks kasutatava Xofigo koguse.

Soovitatav manustatav annus on 55 kBq (bekrell on radioaktiivsuse väljendamiseks kasutatav ühik) Xofigo't kehakaalu kilogrammi kohta.

Annuse kohandamine ei ole vajalik, kui te olete 65-aastane või vanem, või kui teil on neeru- või maksafunktsiooni kahjustus.

Xofigo manustamine ja protseduuri läbiviimine

Xofigo't süstitakse teile aeglaselt veeni sisestatud nõela kaudu (intravenoosselt). Enne ja pärast süstimist loputab tervishoiutöötaja veenitee süsteemi või kanüüli naatriumkloriidi lahusega.

Protseduuri kestus

- Xofigo't manustatakse ühe süstina iga nelja nädala järel, kokku kuue (6) süstina.
- Puuduvad andmed Xofigo ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta rohkema kui 6 süsti tegemisel.

Pärast Xofigo manustamist

- Kehavedelikega (nt uriin, roe, okse jne) kokkupuutunud materjalide, näiteks voodilinate käsitlemisel tuleb olla ettevaatlik. Xofigo eritub peamiselt koos roojaga. Arst ütleb teile, kui peate pärast ravimi saamist võtma tarvitusele ettevaatusabinõud. Mis tahes küsimuste tekkimisel pöörduge oma arsti poole.

Kui teile manustatakse Xofigo't rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamine on ebatõenäoline.

Kui juhuslik üleannustamine peaks siiski aset leidma, alustab arst asjakohast toetavat ravi, kontrollib muutusi teie vererakkude arvu ja jälgib teid mao ja seedetrakti sümptomite (nt kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine) suhtes.

Kui teil on lisaküsimusi Xofigo kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga, kes vastutab protseduuri läbiviimise eest.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige raskemad kõrvaltoimed Xofigo't saavatel patsientidel on:

- **vereliistakute arvu vähenemine** (trombotsütopeenias);
- **teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine** (neutropeenias, mis võib suurendada nakkuste tekkimise ohtu).

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate järgmisi sümptomeid, sest need võivad viidata trombotsütopeeniale või neutropeeniale (vt ülalpool):

- **tavatu verevalumite tekkimine;**
- pärast vigastust tavalisest tugevam **veritsemine;**
- **palavik;**
- kui teile tundub, et põete sageli **nakkushaigusi.**

Teie arst teeb enne ravi alustamist ja enne iga süsti vereanalüüse, kontrollimaks vererakkude ja vereliistakute arvu (vt ka lõik 2).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed Xofigo't saavatel patsientidel (väga sage - võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st) on:

- **kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, trombotsütopeenia (vereliistakute arvu vähenemine) ja luumurd.**

Dehüdratsiooni oht

Öelge oma arstile, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest, kuna need võivad viidata dehüdratsioonile: peapööritus, suurenenud janu, vähenenud uriinieritus või kuiv nahk. Oluline on vältida dehüdratsiooni tekkimist, juues piisavalt palju vedelikku.

Teised võimalikud kõrvaltoimed on loetletud allpool nende esinemise tõenäosuse järgi.

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10st):

- vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia);
- teatud tüüpi vere valgeliblede (neutrofiilid) arvu vähenemine (neutropeenia, mis võib põhjustada suurenenud nakkusohtu);
- vere punaliblede ja valgeliblede ning vereliistakute arvu vähenemine (pansütopeenias);
- süstekoha reaktsioonid (nt nahapunetus e erüteem, valu ja turse).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100st):

- teatud tüüpi vere valgeliblede (lümfotsüüdid) arvu vähenemine (lümfopeenia);
- luude hõrenemine (osteoporoos).

Xofigo tõttu suureneb teie üldine pikaajaline kumulatiivne kiirgusdoos. Pikaajaline kumulatiivne kokkupuude kiirgusega võib suurendada kasvaja (eelkõige luuvähi ja leukeemia) ja pärilike kõrvalekallete tekkimise riski. Kliiniliste uuringute kuni kolmeaastase jälgimisperioodi vältel ei ole teatatud ühestki Xofigo'st põhjustatud kasvaja juhus.

Kui teil esineb lõualuu valu, paistetust või tuimust, lõualuu „raskustunnet“ või hamba loksumist, võtke ühendust oma arstiga. Xofigo'ga ravi saanud patsientidel on esinenud *lõualuu osteonekroosi* (surnud kude lõualuus, mis esineb põhiliselt bisfosfonaatidega ravitud patsientidel). Kõigil juhtudel esines osteonekroosi vaid nendel patsientidel, kes said Xofigo'ga ravile eelnevalt või samaaegselt bisfosfonaate ja eelnevat keemiaravi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xofigo't säilitada

Teil ei tule seda ravimit säilitada. Selle ravimi säilitamise eest vastutavad asjakohaste asutuste spetsialistid. Radiofarmatseutikumide säilitamisel järgitakse radioaktiivsete materjalide suhtes kohalduvaid kohalikke nõudeid.

Järgmine teave on ainult spetsialistidele:

Xofigo't ei tohi kasutada pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaalil ja pliikonteineril.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Xofigo't ei tohi kasutada kui lahuses ilmneb värvimuutus, esineb tahkeid osakesi või kui konteiner on kahjustatud.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xofigo sisaldab

- **Toimeaine** on raadium Ra 223 dikloriid (raadium-223 dikloriid). Üks milliliiter lahust sisaldab 1100 kBq raadium-223 dikloriidi, mis vastab referentskuupäeval 0,58 ng raadium-223-le. Üks viaal sisaldab 6 ml lahust (6600 kBq raadium-223 dikloriidi referentskuupäeval).
- **Teised koostisosad** on: süstevesi, naatriumtsitraat, naatriumkloriid ja lahjendatud vesinikkloriidhape (lisateavet naatriumi kohta vt lõigu 2 lõpust).

Kuidas Xofigo välja näeb ja pakendi sisu

Xofigo on selge ja värvitu süstelahus. See on saadaval halli kummikorgi ja alumiiniumtihendiga suletud värvitus klaasviaalis. Viaal sisaldab 6 ml lahust. Viaali hoitakse pliikonteineris.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Norra

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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: +31-23-799 1000

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Sverige

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

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele

Täielik Xofigo ravimi omaduste kokkuvõte on toodud pakendis asuva trükitud pakendi infolehe lõpus äraarebitava osana. Selle eesmärk on anda tervishoiutöötajatele täiendavat teaduslikku ja praktilist teavet antud radiofarmatseutikumi manustamise ja kasutamise kohta.