

## Xofigo

▼ M R EF

### Bayer

Injektionsvätska, lösning 1100 kBq/ml  
(Klar, färglös)

Radiofarmaceutiska terapeutika, diverse

### Aktiv substans:

Radium(Ra-223)diklorid

### ATC-kod:

V10XX03

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 09/2018.*

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

## Indikationer

Xofigo i monoterapi eller i kombination med gonadotropinfrisättande hormon (GnRH)-analog, är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, (mCRPC), med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser, med progress efter minst två tidigare behandlingar med systemisk terapi mot mCRPC (andra än GnRH-analoger), eller då behandling med tillgänglig systemisk mCRPC-behandling är olämplig (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Kontraindikationer

Xofigo är kontraindicerat i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon (se avsnitt Varningar och försiktighet).

## Dosering

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

### **Dosering**

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

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

Anvisningar om beräkning av den volym som ska administreras finns i avsnitt Instruktion för beredning av radiofarmaka.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

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

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för äldre patienter.

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

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

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion.

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

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

Ingen dosjustering anses vara nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Xofigo för en pediatrik population för indikation prostatacancer.

### **Administreringsätt**

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

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

Ytterligare anvisningar om användning av läkemedlet finns i avsnitten Anvisningar för destruktion och övrig hantering samt Instruktion för beredning av radiofarmaka.

## **Varningar och försiktighet**

### **Kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon eller med systemiska cancerterapierna andra än GnRH-analoger**

En interimanalys från en klinisk prövning med kemoterapi-naiva patienter med asymtomatisk/milt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer och progressiv sjukdom med skelettmetastaser visade en ökad risk för frakturer och en trend mot ökad mortalitet hos patienter behandlade med Xofigo i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon, jämfört med patienter behandlade med placebo i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon (se avsnitt Farmakodynamik).

Till följd av detta är Xofigo kontraindicerat i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon (se avsnitt Kontraindikationer).

Säkerhet och effekt av Xofigo i kombination med cancerterapierna andra än GnRH-analoger har inte fastställts; en ökad risk för mortalitet och frakturer är möjlig. Radium-223 i kombination med andra systemiska cancerterapierna andra än GnRH-analoger rekommenderas därför inte.

Data om en säkerhetsperiod efter vilken Xofigo kan administreras efter behandling med abirateronacetat i kombination med prednison/prednisolon och vice versa är begränsade. Baserat på halveringstiden för Xofigo och abirateron rekommenderas att efterföljande behandling med Xofigo inte sätts in inom 5 dagar efter den senaste administreringen av abirateronacetat i kombination med prednison/prednisolon. Efterföljande systemisk cancerbehandling ska inte sättas in inom minst 30 dagar efter den senaste administreringen av Xofigo.

### **Behandling av patienter med asymtomatiska eller lindrigt symtomatiska skelettmetastaser**

En ökad risk för dödsfall och frakturer observerades i en klinisk studie där Xofigo tillades till abirateronacetat och prednison/prednisolon hos patienter med asymtomatisk eller lindrigt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer.

Behandlingsnyttan med Xofigo hos vuxna med kastrationsresistent prostatacancer och endast asymtomatiska skelettmetastaser har inte fastställts. Användning av Xofigo rekommenderas därför inte för behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer och endast asymtomatiska skelettmetastaser. Hos vuxna med kastrationsresistent prostatacancer och lindrigt symtomatiska skelettmetastaser ska nyttan med behandlingen vägas noga mot riskerna med hänsyn till att hög osteoblastisk aktivitet sannolikt krävs för att uppnå behandlingsnytta (se avsnitt Farmakodynamik).

### **Patienter med en låg nivå av osteoblastiska skelettmetastaser**

I kliniska studier hade patienter med färre än 6 skelettmetastaser en ökad risk för frakturer och hade inte en statistiskt signifikant överlevnads fördel. En förspecificerad subgruppsanalys visade även att total överlevnad inte var signifikant förbättrad hos patienter med ett totalt ALP < 220 E/l. Radium-223 rekommenderas därför inte till patienter med en låg nivå av osteoblastiska skelettmetastaser (se avsnitt Farmakodynamik).

### **Benmärgssuppression**

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

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

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

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

### **Crohns sjukdom och ulcerös kolit**

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

### **Ryggmärgskompression**

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

### **Skelettfrakturer**

Xofigo ger ökad risk för skelettfrakturer. I en klinisk studie gav tillägget av Xofigo till abirateronacetat och prednison/prednisolon en cirka tre gånger högre incidens av frakturer hos patienter som behandlats med Xofigo (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik). Förhöjd frakturrisik har särskilt konstaterats hos patienter med osteoporos i anamnesen och hos patienter med färre än 6 skelettmetastaser. Xofigo förmodas ackumulera vid ställen med hög benomsättning, t.ex. ställen med degenerativ skelettsjukdom (osteoporos) eller färsk (mikro-)fraktur som ökar risken för frakturer. Andra faktorer såsom samtidig användning av steroider kan ytterligare öka frakturrisiken.

Innan behandling med radium-223 inleds ska skelettstatus (t.ex. genom scintigrafi, bendensitetsmätning) och frakturrisik (t.ex. osteoporos, färre än 6 skelettmetastaser, medicinering som ger ökad frakturrisik, lågt kroppsmasseindex) noggrant bedömas och följas noga i minst 24 månader. Förebyggande åtgärder såsom användning av bisfosfonater eller denosumab ska övervägas innan behandling med Xofigo inleds eller återupptas (se avsnitt Biverkningar). Hos patienter med en hög risk för fraktur vid studiestart ska nyttan med behandlingen vägas noga mot riskerna. Hos patienter med skelettfrakturer ska ortopedisk frakturstabilisering utföras innan behandling med Xofigo påbörjas eller återupptas.

### **Osteonekros i käken**

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

### **Sekundära maligna neoplasmer**

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

### **Gastrointestinal toxicitet**

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

### **Hjälpämnen med känd effekt**

Beroende på den volym som administreras kan detta läkemedel innehålla upp till 2,35 mmol (54 mg) natrium per dos, motsvarande 2,7% av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

## **Interaktioner**

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts.

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

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

## **Graviditet**

### **Antikonception hos män**

Djurreproduktionsstudier har inte utförts med Xofigo.

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

## **Amning**

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

## **Fertilitet**

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

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

## **Trafik**

Xofigo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **Biverkningar**

### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

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

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

De **allvarligaste** biverkningarna var trombocytopeni och neutropeni (se avsnitt Varningar och försiktighet och "Beskrivning av valda biverkningar" nedan).

### Biverkningar i tabellform

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

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

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

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

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Skelettfrakturer*

Xofigo ger ökad risk för skelettfrakturer (se avsnitt Farmakodynamik). I kliniska studier gav samtidig användning av bisfosfonater eller denosumab en minskad incidens av frakturer hos patienter behandlade med radium-223 i monoterapi. Frakturer har förekommit i upp till 24 månader efter den första dosen radium-223.

#### *Trombocytopeni och neutropeni*

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

observerades hos 5,9 % av patienterna som behandlades med Xofigo och hos 6,7 % av patienterna som fick placebo (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

#### *Reaktioner vid injektionsstället*

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

#### *Sekundära maligna neoplasmer*

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

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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

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

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

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism**

Xofigo är ett terapeutiskt alfastrålande läkemedel.

Dess aktiva del radium-223 (radium-223-diklorid) liknar kalcium och söker sig selektivt till skelett, specifikt områden med skelettmetastaser, genom att bilda komplex med benmineralet hydroxiapatit. Alfastrålares höga linjära energiöverföring (High linear energy transfer, 80 keV/μm) leder till en hög frekvens av

dubbelsträngsbrott på DNA i angränsande tumörceller vilket ger en potent cytotoxisk effekt. Ytterligare effekter på tumörens mikroenvironment inkluderande osteoblaster och osteoklastar bidrar också till *in vivo*-effekten. Räckvidden för alfastrålning från radium-223 är mindre än 100 µm (mindre än 10 celldiametrar) vilket minimerar skadan på omgivande frisk vävnad.

### **Farmakodynamisk effekt**

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

### *Hjärtelektrofysiologi/QT-förlängning*

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

### **Klinisk effekt och säkerhet**

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

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

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

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

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

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

Under behandlingsperioden fick 83 % av patienterna samtidigt GnRH-(gonadotropinfrisättande hormon)-agonister och 21 % fick antiandrogener.



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

**Tabell 2: Överlevnadsresultat från fas III-studien ALSYMPCA**

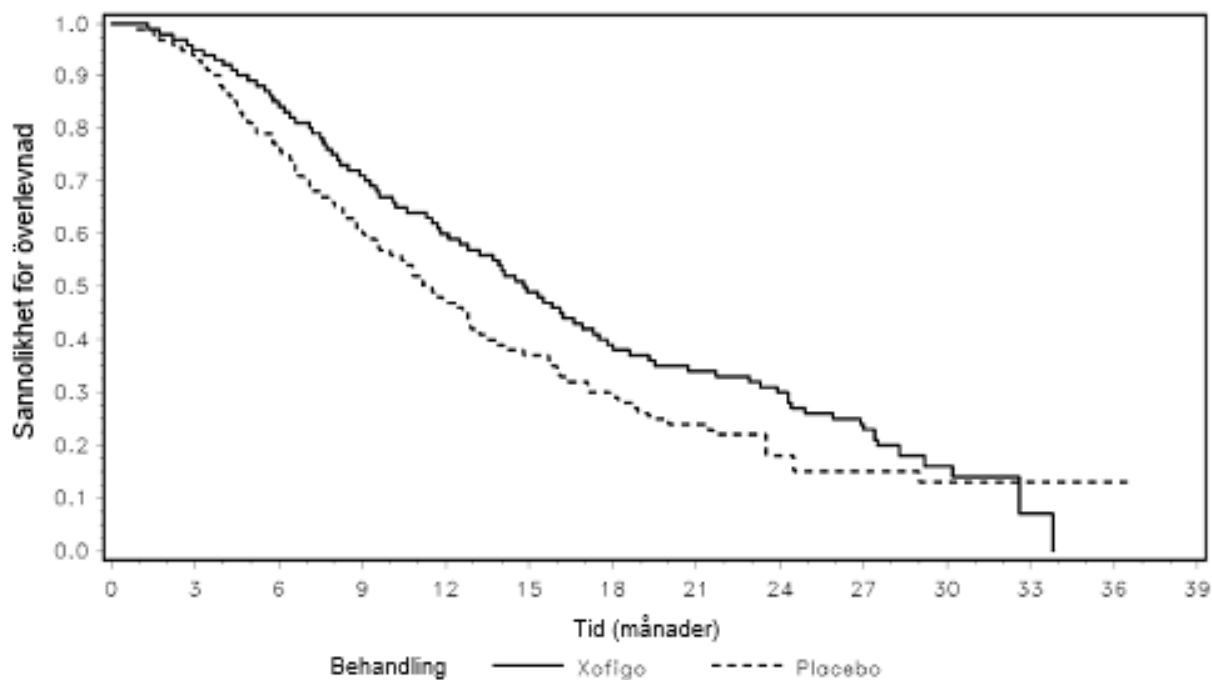
	<b>Xofigo</b>	<b>Placebo</b>
<b>Interimsanalys</b>	N=541	N=268
Antal (%) dödsfall	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Medianvärde för total överlevnad (månader) (95 % KI)	14,0 (12,1 - 15,8)	11,2 (9,0 - 13,2)
Risikkvot <sup>b</sup> (95 % KI)	0,695 (0,552 - 0,875)	
p-värde <sup>a</sup> (2-sidigt)	0,00185	
<b>Uppdaterad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

KI = konfidensintervall

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

<sup>b</sup> Risikkvot (Xofigo över placebo) <1 gynnar Xofigo.

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



Antal patienter i riskzonen

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

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

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

			Incidens		Tid-till-händelse-analys (95 % KI)			p-värde
			[antal (%) patienter]		[median antal månader]		Riskkvot <1 gynnar Xofigo	
			Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268		
Symtomatisk skeletthän- delse (SSE)	Sammansatt SSE-effektmått <sup>a</sup>		132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2 - 19,6)	8,4 (7,2 - NE) <sup>b</sup>	0,610 (0,461 - 0,807)	0,00046
		SSE-komponenter						
		Extern	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9 - NE)	10,8 (7,9 - NE)	0,649 (0,483 - 0,871)	0,00375
		Ryggmärgs kompression	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 - 0,877)	
	Kirurgisk intervention	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 - 2,398)	0,69041	
				NE	NE		0,01255	

		<b>Skelettfrakturer</b>	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)			0,450 (0,236 - 0,856)	
<b>Totalt ALP-progression<sup>c</sup></b>			79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 - 4,1)	0,162 (0,120 - 0,220)	< 0,00001
<b>PSA-progression<sup>d</sup></b>			288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5 - 3,7)	3,4 (3,3 - 3,5)	0,671 (0,546 - 0,826)	< 0,00015

ALP = alkaliskt fosfat; KI = konfidensintervall; NE (not estimable) = kan inte beräknas; PSA = prostataspecifikt antigen; SSE = symtomatisk skeletthändelse

a Definierat som förekomst av något av följande: extern strålbehandling för smärtlindring, patologisk fraktur, ryggmärgskompression eller tumörrelaterad ortopedkirurgisk intervention

b Kan inte beräknas på grund av otillräckligt antal händelser efter medianen.

c Definierat som  $\geq 25$  % ökning jämfört med ursprungsvärdet/nadir.

d Definierat som  $\geq 25$  % ökning och en ökning av det absoluta värdet med  $\geq 2$  ng/ml jämfört med ursprungsvärdet/nadir.

#### *Subgruppsanalys av överlevnad*

Subgruppsanalysen av överlevnad visar en konsekvent överlevnadsfördel för behandling med Xofigo oberoende av användning av bisfosfonater vid studiestart och tidigare användning av docetaxel.

En statistiskt signifikant total överlevnadsfördel med behandling kunde inte påvisas i subgruppen med patienter med färre än 6 metastaser (riskkvot för radium-223 över placebo 0,901; 95 % KI [0,553-1,466],  $p=0,674$ ) eller totalt alkaliskt fosfat (ALP) < 220 E/l (riskkvot 0,823; 95 % KI [0,633-1,068],  $p=0,142$ ) i fas III-studien ALSYMPCA. Effekt kan därmed minska hos patienter med en låg nivå av osteoblastisk aktivitet från skelettmetastaserna.

#### *Livskvalitet*

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

#### *Smärtlindring*

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

#### *Efterföljande användning av cytotoxiska läkemedel*

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

#### *Kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon*

Den kliniska effekten och säkerheten av samtidigt initierad behandling med Xofigo, abirateronacetat och prednison/prednisolon har utvärderats i en randomiserad, placebokontrollerad multicenter fas III-studie (ERA-223-studien) i 806 kemoterapinaiva patienter med asymtomatisk eller mildt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer med skelettmetastaser. Studien avblindades i förtid baserat på rekommendation från en oberoende dataövervakningskommitté. Vid en interimanalys observerades en ökad incidens av frakturer (28,6 % jämfört med 11,4 %) och minskat medianvärde för total överlevnad (30,7 månader jämfört med 33,3 månader, riskkvot 1,195, 95 % KI [0,950-1,505],  $p=0,13$ ) hos patienter som behandlades med Xofigo i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon, jämfört med patienter som behandlades med placebo i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon.

### **Pediatrik population**

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xofigo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av alla tillstånd inkluderade i kategorin maligna neoplasmer (förutom tumörer i centrala nervsystemet, hematopoetiska neoplasmer och neoplasmer i lymfvävnad) samt för behandling av multipla myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering och administreringsätt).

## **Farmakokinetik**

### **Farmakokinetiska egenskaper**

#### **Allmän introduktion**

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

#### **Absorption**

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

#### **Distribution och upptag i organ**

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

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

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

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

#### **Metabolism**

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

#### **Eliminering**

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

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

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

#### Pediatrik population

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

#### Absorberad dos och effektiv dos

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

Tabell 4: Beräknade absorberade stråldoser till organ

Målorgan	Alfa <sup>1</sup> -strålning (Gy/MBq)	Beta-strålning (Gy/MBq)	Gamma-strålning (Gy/MBq)	Total dos (Gy/MBq)	Variations-koefficient (%)
Binjurar	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Hjärna	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Bröst	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Gallblåsans vägg	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Nedre tjocktarmens vägg	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Tunntarmens vägg	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Magsäckens vägg	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Övre tjocktarmens vägg	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Hjärtats vägg	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Njurar	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Lever	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Lungor	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	.. <sup>2</sup>
Muskel	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovarier	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Röd benmärg	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41

Målorgan	Alfa <sup>1</sup> -strålning (Gy/MBq)	Beta-strålning (Gy/MBq)	Gamma-strålning (Gy/MBq)	Total dos (Gy/MBq)	Variations-koefficient (%)
Osteogena celler	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Hud	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Mjälte	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testiklar	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Tymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tyreoidea	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Urinblåsans vägg	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Uterus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Hela kroppen	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

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

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

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

## Prekliniska uppgifter

### Systemisk toxicitet

I toxicitetsstudier med engångs- och upprepade doser på råttor var huvudfynden minskad ökning av kroppsvikten, hematologiska förändringar, sänkt halt av alkaliskt fosfat i serum och mikroskopiska fynd i benmärgen (förlust av hematopoetiska celler, fibros), mjälten (sekundär extramedullär hematopoies) och skelettet (förlust av osteocyter, osteoblaster, osteoklaster, fibro-osseösa lesioner, nedbrytning/desorganisation av fyserna/tillväxtplattorna). Dessa fynd var relaterade till strålinducerad nedsättning av hematopoiesen samt till reduktion av osteogenesen och började vid den lägsta aktiviteten på 22 kBq per kg kroppsvikt (0,4 gånger den kliniskt rekommenderade dosen).

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

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

Näthinneavlossning sågs hos hund efter en engångsinjektion med aktiviteter på 166 och 497 kBq per kg kroppsvikt (3 och 9 gånger den kliniskt rekommenderade dosen) men inte efter upprepad administrering av den kliniskt rekommenderade aktiviteten 55 kBq per kg kroppsvikt var 4:e vecka i 6 månader. Den exakta mekanismen för induktion av näthinneavlossning är okänd men data i litteraturen tyder på att radium tas

upp specifikt i *tapetum lucidum* i hundögat. Eftersom människan inte har *tapetum lucidum* är det osäkert vilken klinisk betydelse dessa fynd har. Inget fall av näthinneavlossning har rapporterats i kliniska prövningar.

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

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

### **Embryotoxicitet/reproduktionstoxicitet**

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

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

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

### **Gentoxicitet/karcinogenicitet**

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

### **Säkerhetsfarmakologi**

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

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

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

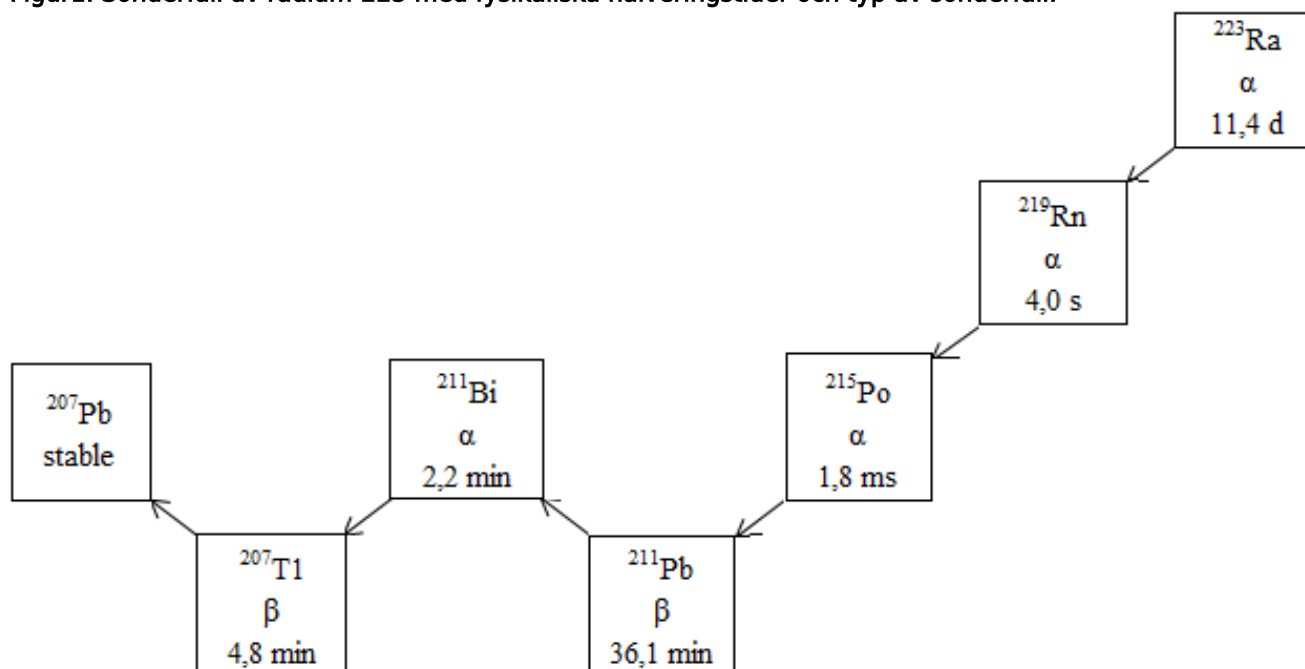
En injektionsflaska innehåller 6 ml lösning (6,6 MBq radium-223-diklorid vid referensdatumet).

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

Det sexfasiga sönderfallet av radium-223 till bly-207 sker via kortlivade dotterisotoper och åtföljs av ett antal alfa-, beta- och gammaemissioner med olika energinivåer och emissionssannolikheter. Alfastrålning

står för 95,3 % av den energi som avges från radium-223 och dess dotterisotoper (energiintervall 5,0-7,5 MeV). Betastrålning står för 3,6 % (genomsnittliga energinivåer är 0,445 MeV och 0,492 MeV) och gammastrålning för 1,1 % (energiintervall 0,01-1,27 MeV).

Figur1: Sönderfall av radium-223 med fysikaliska halveringstider och typ av sönderfall:



#### Hjälpämnen med känd effekt:

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

#### Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor

Natriumcitrat

Natriumklorid

Saltsyra, utspädd

## Blandbarhet

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

## Miljöpåverkan

*radium(Ra-223)diklorid*

Miljörisk: Användning av radium(Ra-223)diklorid bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

#### Detaljerad miljöinformation

*Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), bedöms det vara osannolikt att användningen av radium(Ra-223)diklorid medför en miljörisk då den förväntade koncentrationen i miljön (PEC) är mindre än tröskelvärdet 0,01 µg/L.*

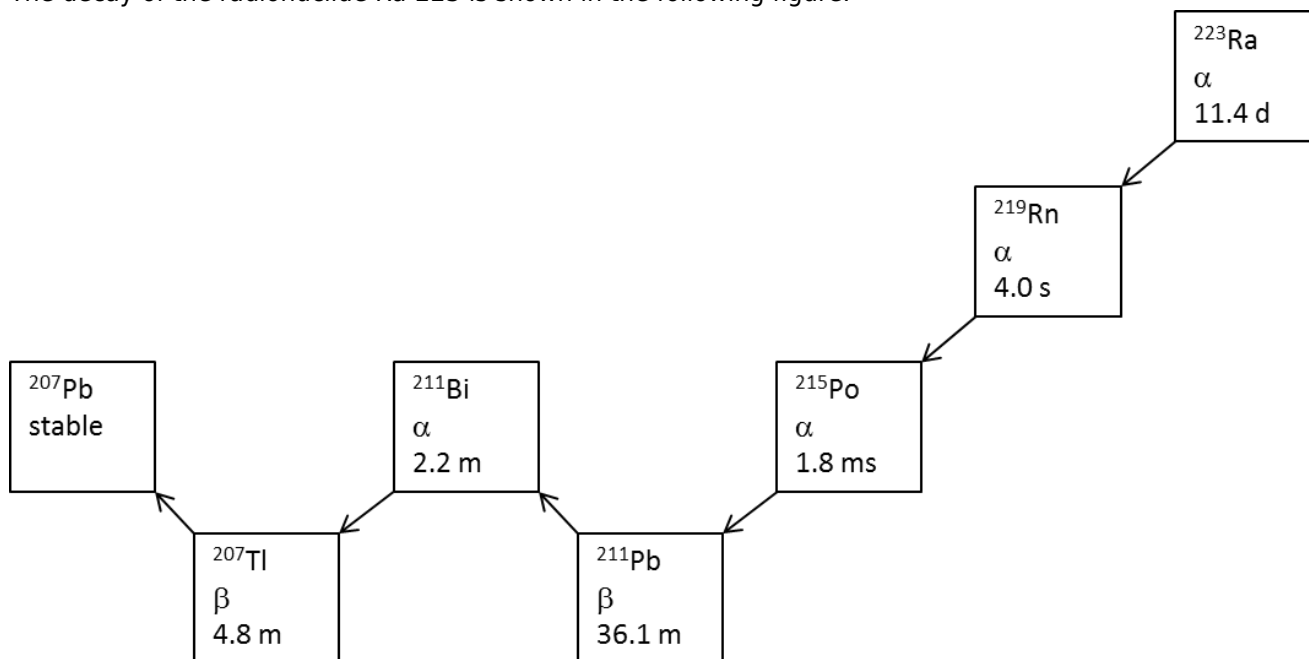
Radium Ra-223 dichloride (Ra-223) is a radionuclide used in cancer therapy. The human dose estimation is based on the radioactivity, i.e. it is recommended with 55 kBq/kg body weight every 4 weeks for 6 times maximum. If an average patient's weight of 70 kg is used, the dose can be calculated with 3850 kBq. The



product initially contains 1100 kBq/mL as Ra-223, equivalent to 0.58 ng Ra-223. The dose of 3850 kBq would contain initially 2.03 ng Ra-223. Due to the decay of Ra-223, the actual dose consists of Ra-223 and the decay products, depending on the time of treatment after preparation of the treatment solution for injection. Overall, the individual dosing of Ra-223 is only in the ng-range. Therefore, the environmental impact is insignificant.

### Degradation

The decay of the radionuclide Ra-223 is shown in the following figure:



Ra-223 has a decay half-life of 11.4 days, while the decay half-life of the decay products are in the range of a few minutes or seconds. The stable end product of the decay process is Pb-207. Thus, Ra-223 is degraded in the environment (1).

### Reference

1. Vértes, A, Nagy, S, Klencsár Z, Lovas, RG, Rösch, F, Hrsg, Handbook of Nuclear Chemistry, 2 Aufl Springer Berlin (2011), Bd 2, S 679

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

28 dagar.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

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

### Särskilda anvisningar för destruktion

#### Allmänna varningar

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

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

### Strålskydd

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

Administrering av radiofarmaka orsakar risker för andra personer på grund av extern strålning eller kontamination från spill av urin, feces, uppkastningar etc. Förebyggande strålskyddsåtgärder enligt nationella bestämmelser måste därför vidtas. Försiktighet ska iakttas vid hantering av material, som t.ex. sängkläder, som kommer i kontakt med sådana kroppsvätskor. Även om radium-223 i första hand är en alfastrålare, avges gamma- och betastrålning under sönderfall av radium-223 och dess radioaktiva dotterisotoper. Den exponering för extern strålning som är förknippad med hantering av patientdoser är avsevärt lägre än med andra radiofarmaka för terapeutiska syften eftersom den administrerade radioaktiviteten vanligen understiger 8 MBq. I enlighet med ALARA-principen ("As Low As Reasonably Achievable") rekommenderas emellertid att strålexponeringen minimeras genom att spendera kortast möjliga tid i de utrymmen som utsätts för strålning, att avståndet till strålkällor maximeras och att adekvat avskärmning används.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Material som använts i samband med beredning eller administrering av Xofigo ska behandlas som radioaktivt avfall.

### Instruktion för beredning av radiofarmaka

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

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

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

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

- Patientens kroppsvikt (kg)
- Dosnivå (55 kBq/kg kroppsvikt)
- Produktens koncentration av radioaktivitet (1100 kBq/ml) vid referensdatumet. Referensdatumet anges på injektionsflaskan och blybehållarens etikett
- Faktorn för sönderfallskorrektion (DK, decay correction) för att korrigera för fysikaliskt sönderfall av radium-223. En tabell över DK-faktorer medföljer varje injektionsflaska som del i häftet (före bipacksedeln).

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

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

Volym som ska administreras (ml)	=	Kroppsvikt (kg) × aktivitet (55 kBq/kg kroppsvikt)
		DK-faktor × 1100 kBq/ml

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

## **Förpackningsinformation**

*Injektionsvätska, lösning 1100 kBq/ml* Klar, färglös  
6 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF