

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xofigo 1100 kBq/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

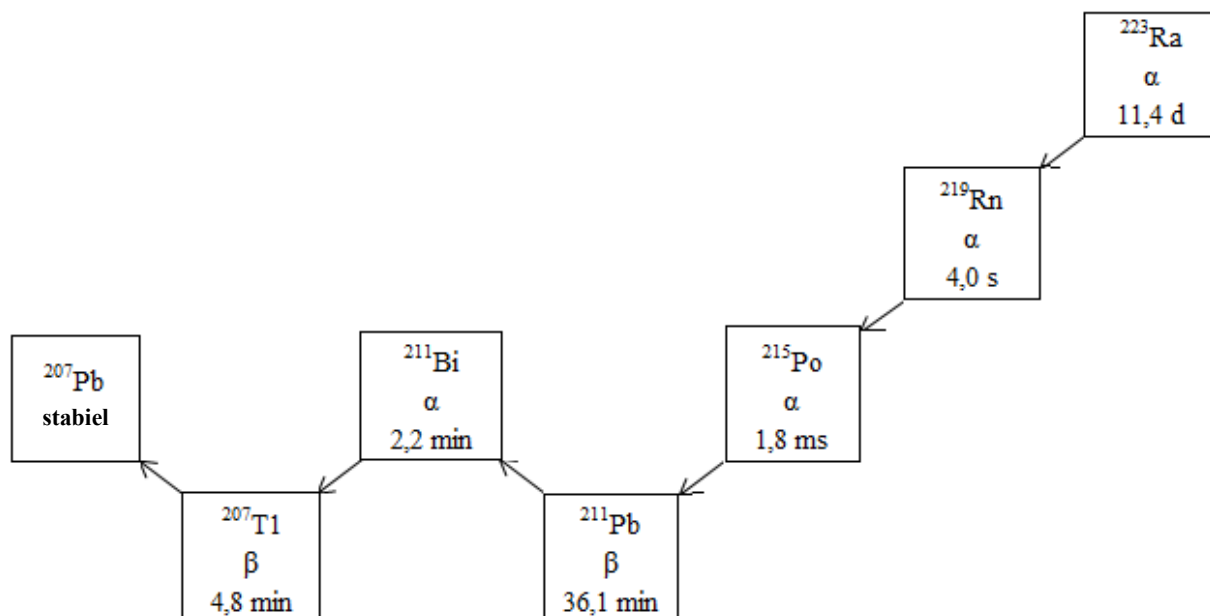
Elke ml oplossing bevat 1100 kBq radium Ra-223 dichloride (radium-223 dichloride), op de referentiedatum overeenkomend met 0,58 ng radium-223. Radium is in de oplossing aanwezig als een vrij ion.

Elke injectieflacon bevat 6 ml oplossing (op de referentiedatum 6,6 MBq radium-223 dichloride).

Radium-223 is een alfastraler en heeft een halfwaardetijd van 11,4 dagen. De specifieke activiteit van radium-223 bedraagt 1,9 MBq/ng.

Het verval van radium-223 tot lood-207 verloopt in zes stappen via dochternucliden met een korte halfwaardetijd, en gaat gepaard met een aantal alfa-, bèta- en gamma-emissies met verschillende energieën en emissie mogelijkheden. De hoeveelheid energie die door radium-223 en de dochternucliden in de vorm van alfadeeltjes wordt uitgezonden, bedraagt 95,3% (energiebereik van 5,0 - 7,5 MeV). De hoeveelheid energie die in de vorm van bètadeeltjes wordt uitgezonden, bedraagt 3,6% (gemiddelde energieën zijn 0,445 MeV en 0,492 MeV) en de hoeveelheid die in de vorm van gammastraling wordt uitgezonden, bedraagt 1,1% (energiebereik van 0,01 - 1,27 MeV).

Figuur 1: Vervalketen van radium-223 met fysische halfwaardetijden en wijze van verval:



Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 0,194 mmol (overeenkomend met 4,5 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze, isotone oplossing met een pH tussen 6,0 en 8,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xofigo monotherapie of in combinatie met een *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH)-analoog is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistent prostaatacarcinoom (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapieën voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Xofigo dient alleen te worden toegediend door personen die bevoegd zijn om met radioactieve geneesmiddelen te werken binnen een hiertoe aangewezen klinische setting (zie rubriek 6.6) en nadat de patiënt door een gekwalificeerde arts beoordeeld is.

Dosering

Het doseringsschema van Xofigo is een activiteit van 55 kBq per kg lichaamsgewicht, 6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken.

De veiligheid en werkzaamheid van meer dan 6 injecties met Xofigo zijn niet onderzocht.

Voor informatie over de berekening van het toe te dienen volume, zie rubriek 12.

Speciale populaties

Ouderen

In de fase III-studie zijn er geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten (leeftijd \geq 65 jaar) en jongere patiënten (leeftijd $<$ 65 jaar). Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten.

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Omdat radium-223 niet in de lever wordt gemetaboliseerd en ook niet via de gal wordt geëlimineerd, wordt niet verwacht dat een leverfunctiestoornis invloed heeft op de farmacokinetiek van radium-223 dichloride.

Dosisaanpassing wordt niet nodig geacht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Nierfunctiestoornis

In de klinische fase III-studie zijn geen relevante verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten met een milde nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CLCR]: 50 tot 80 ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een matige nierfunctiestoornis (CLCR: 30 tot 50 ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLCR $<$ 30 ml/min) of eindstadium nierfalen.

Aangezien uitscheiding via de urine minimaal is en de belangrijkste eliminatieroute via de feces is, wordt echter niet verwacht dat een nierfunctiestoornis invloed heeft op de farmacokinetiek van radium-223 dichloride.

Dosisaanpassing wordt niet nodig geacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Xofigo bij pediatrische patiënten voor de indicatie prostaatkarcinoom.

Wijze van toediening

Xofigo is voor intraveneus gebruik. Het moet via een langzame injectie (over het algemeen tot 1 minuut) worden toegediend.

De intraveneuze lijn of canule moet vóór en na een injectie met Xofigo met een isotone 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie worden gespoeld.

Voor aanvullende instructies over het gebruik van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6 en 12.

4.3 Contra-indicaties

Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Combinatie met abirateron en prednison/prednisolon of met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH-analogen

Een interimanalyse van een klinische studie in chemotherapie-naïeve patiënten met asymptomatische- of mild-symptomatische, gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker en progressieve ziekte met botmetastasen toonde een verhoogd risico op fracturen en een tendens tot verhoogde mortaliteit onder patiënten die Xofigo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon kregen in vergelijking met patiënten die placebo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon kregen (zie rubriek 5.1).

Xofigo is daarom gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon (zie rubriek 4.3).

De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met systemische kankertherapieën, andere dan LHRH-analogen, zijn niet vastgesteld; een verhoogd risico op mortaliteit en fracturen is mogelijk. De combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH-analogen, is dus niet aanbevolen.

Er zijn beperkte gegevens over een veiligheidsperiode tussen de behandeling met abirateronacetaat in combinatie met prednison/prednisolon en de toediening van Xofigo en *vice versa*. Op basis van de eliminatiehalfwaardetijd van Xofigo en abirateron wordt aanbevolen dat binnen ten minste 5 dagen na de laatste toediening van abirateronacetaat in combinatie met prednison/prednisolon niet wordt gestart met een daaropvolgende behandeling met Xofigo. Gedurende ten minste 30 dagen na de laatste toediening van Xofigo mag niet worden gestart met een daaropvolgende systemische kankerbehandeling.

Behandeling van patiënten met asymptomatische of mild-symptomatische botmetastasen

Er is een verhoogd risico op overlijden en fracturen waargenomen in een klinisch onderzoek, waarbij Xofigo werd toegevoegd aan abirateronacetaat en prednison/prednisolon bij patiënten met asymptomatische of mild-symptomatische castratieresistente prostaatkanker.

Er is geen voordeel vastgesteld van behandeling met Xofigo bij volwassenen met castratieresistente prostaatkanker en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Het gebruik van Xofigo wordt dus niet aanbevolen voor de behandeling van volwassenen met castratieresistente prostaatkanker en uitsluitend asymptomatische botmetastasen. Bij volwassenen met castratieresistente prostaatkanker en mild-symptomatische botmetastasen moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling (zie rubriek 5.1).

Patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen

In klinische onderzoeken liepen patiënten met minder dan 6 botmetastasen een verhoogd risico op fracturen en hadden ze geen statistisch significant voordeel voor overleving. Een analyse van een vooraf gespecificeerde subgroep toonde ook aan dat totale overleving niet significant verbeterde bij patiënten met een totale AF < 220 E/l. Daarom wordt radium-223 niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen (zie rubriek 5.1).

Beenmergsuppressie

Beenmergsuppressie, met name trombocytopenie, neutropenie, leukopenie en pancytopenie, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met Xofigo (zie rubriek 4.8).

Daarom moet een hematologische evaluatie van patiënten uitgevoerd worden bij aanvang van de behandeling en vóór elke volgende dosis Xofigo. Vóór de eerste toediening dient het absolute aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, het aantal trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$ en de hemoglobine $\geq 10,0$ g/dl (6,2 mmol/l) te zijn. Vóór volgende toedieningen dient de ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en het aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ te zijn. Indien er binnen 6 weken na de laatste toediening van Xofigo geen herstel van deze waarden is opgetreden, ondanks het ontvangen van standaardzorg, mag de behandeling met Xofigo alleen worden voortgezet na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met tekenen van verminderde beenmergreserve, bijv. na eerdere cytotoxische chemotherapie en/of radiotherapie (EBRT, *external beam radiation therapy*) of patiënten met prostaatcarcinoom met gevorderde diffuse infiltratie van het bot (EOD4; 'superscan'). Een verhoogde incidentie van hematologische bijwerkingen zoals neutropenie en trombocytopenie is bij deze patiënten waargenomen tijdens de fase III-studie (zie rubriek 4.8).

De werkzaamheid en veiligheid van cytotoxische chemotherapie na behandeling met Xofigo zijn niet vastgesteld. De beperkte beschikbare gegevens geven aan dat patiënten die chemotherapie krijgen nadat ze met Xofigo zijn behandeld, een vergelijkbaar hematologisch profiel hadden vergeleken met patiënten die chemotherapie kregen na placebo (zie ook rubriek 5.1).

Ziekte van Crohn en colitis ulcerosa

De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo bij patiënten met de ziekte van Crohn en met colitis ulcerosa zijn niet onderzocht. Omdat Xofigo via de feces wordt uitgescheiden, kan straling leiden tot verergering van acute inflammatoire darmziekten. Xofigo dient alleen te worden toegediend na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's bij patiënten met acute inflammatoire darmziekten.

Ruggenmergcompressie

Bij patiënten met onbehandelde, dreigende of al aanwezige ruggenmergcompressie dient behandeling met standaardzorg volgens klinische indicatie te worden voltooid voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat.

Botfracturen

Xofigo verhoogt het risico op botfracturen. In een klinisch onderzoek leidde de toevoeging van Xofigo aan abirateronacetaat en prednison/prednisolon tot een ongeveer drievoudige verhoging van de incidentie van fracturen in de Xofigo-arm (zie rubrieken 4.8 en 5.1). Een verhoogd risico op fracturen is met name waargenomen bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Het vermoeden bestaat dat Xofigo zich opstapelt op locaties met een hoge botturnover, zoals locaties van degeneratieve botziekte (osteoporose) of recente (micro)fractuur, waardoor het risico op fracturen toeneemt. Andere factoren, zoals gelijktijdig gebruik van steroïden, kunnen het risico op fracturen verder doen toenemen.

Voordat met radium-223 wordt gestart, moeten de botstatus (bijv. met scintigrafie, botmineraaldichtheidsmeting) en het risico op fracturen dat patiënten bij aanvang lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden beoordeeld en gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden gevolgd. Preventieve maatregelen, zoals het gebruik van bisfosfonaten of denosumab, moeten overwogen worden alvorens behandeling met Xofigo te starten of te hervatten (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico. Bij patiënten met botfracturen dienen de fracturen orthopedisch te worden gestabiliseerd voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat.

Osteonecrose van de kaak

Bij patiënten die behandeld werden met bisfosfonaten en Xofigo kan een verhoogd risico op de ontwikkeling van osteonecrose van de kaak (ONJ) niet uitgesloten worden. In de fase III-studie zijn gevallen van ONJ gemeld bij 0,67% van de patiënten (4/600) in de Xofigo-arm in vergelijking met 0,33% van de patiënten (1/301) in de placebo-arm. Alle patiënten met ONJ waren echter eerder of gelijktijdig aan bisfosfonaten blootgesteld (bijv. zoledroninezuur) en hadden eerder chemotherapie gehad (bijv. docetaxel).

Secundaire maligne neoplasmata

Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op de lange termijn worden blootgesteld. De cumulatieve stralingsblootstelling op lange termijn kan dan ook gepaard gaan met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Met name het risico op osteosaroom, myelodysplastisch syndroom en leukemie kan verhoogd zijn. Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar.

Gastro-intestinale toxiciteit

Xofigo verhoogt de incidentie van diarree, misselijkheid en braken (zie rubriek 4.8), wat kan resulteren in uitdroging. De orale inname van vocht en vochtstatus van patiënten dient nauwlettend gecontroleerd te worden. Patiënten moeten geadviseerd worden om medisch advies in te winnen als ze last hebben van ernstige of aanhoudende diarree, misselijkheid of braken. Als patiënten tekenen of symptomen van uitdroging of hypovolemie vertonen, moeten ze direct behandeld worden.

Hulpstoffen met bekend effect

Afhankelijk van het toegediende volume kan dit geneesmiddel tot maximaal 2,35 mmol (54 mg) natrium per dosis bevatten, overeenkomend met 2,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Aangezien interacties met calcium en fosfaat niet kunnen worden uitgesloten, dient onderbreking van suppletie met deze stoffen en/of vitamine D te worden overwogen enige dagen voordat met de Xofigo-behandeling wordt gestart.

De gelijktijdige toediening van chemotherapie en Xofigo kan additieve effecten hebben op beenmergsuppressie (zie rubriek 4.4). De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdige toediening van chemotherapie en Xofigo zijn niet vastgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Contraceptie bij mannen

Er is geen dieronderzoek verricht met Xofigo naar de effecten op de reproductie. Vanwege de potentiële effecten van straling op de spermatogenese dienen mannen het advies te krijgen om effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens en gedurende 6 maanden na behandeling met Xofigo.

Zwangerschap en borstvoeding

Xofigo is niet geïndiceerd bij vrouwen. Xofigo mag niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn of dat zouden kunnen zijn, of bij vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Xofigo op de vruchtbaarheid bij de mens. Op basis van de resultaten van dieronderzoek bestaat er een potentieel risico dat de straling van Xofigo vruchtbaarheidsgerelateerde bijwerkingen kan veroorzaken (zie rubriek 5.3). Mannelijke patiënten dienen advies in te winnen over het conserveren van sperma vóór de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Xofigo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale veiligheidsprofiel van Xofigo is gebaseerd op gegevens van 600 patiënten die in het fase III-onderzoek werden behandeld met Xofigo.

De **vaakst** waargenomen bijwerkingen ($\geq 10\%$) bij patiënten die Xofigo kregen, waren diarree, misselijkheid, braken, trombocytopenie en botfractuur.

De **meest ernstige** bijwerkingen waren trombocytopenie en neutropenie (zie rubriek 4.4 en hieronder 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen').

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De bijwerkingen die met Xofigo zijn waargenomen, worden weergegeven in onderstaande tabel (zie Tabel 1). Ze zijn ingedeeld per systeem/orgaanklasse. De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt om een bepaalde reactie en de synoniemen en gerelateerde aandoeningen daarvan te beschrijven. Bijwerkingen die tijdens de klinische studies optraden zijn gegroepeerd op basis van hun frequenties. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$) en soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

Binnen elke frequentie categorie zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische studies bij patiënten die werden behandeld met Xofigo

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak	Vaak	Soms
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Trombocytopenie	Neutropenie Pancytopenie Leukopenie	Lymfopenie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree Braken Misselijkheid		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Botfractuur		Osteoporose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Injectieplaatsreacties	

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Botfracturen

Xofigo verhoogt het risico op botfracturen (zie rubriek 5.1). In klinische onderzoeken leidde het gelijktijdige gebruik van bisfosfonaten of denosumab tot een verlaging van de incidentie van fracturen bij patiënten die werden behandeld met radium-223 monotherapie. Fracturen zijn voorgekomen tot 24 maanden na de eerste dosis van radium-223.

Trombocytopenie en neutropenie

Trombocytopenie (alle graden) kwam voor bij 11,5% van de patiënten die werden behandeld met Xofigo en bij 5,6% van de patiënten die placebo kregen. Trombocytopenie graad 3 en 4 werd waargenomen bij 6,3% van de patiënten die werden behandeld met Xofigo en bij 2% van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4). In totaal was de frequentie van trombocytopenie graad 3 en 4 bij patiënten die niet eerder docetaxel hadden gekregen (2,8% bij patiënten die werden behandeld met Xofigo versus 0,8% bij patiënten die placebo kregen) lager dan bij patiënten die wel eerder docetaxel hadden gekregen (8,9% bij patiënten die werden behandeld met Xofigo versus 2,9% bij patiënten die placebo kregen). Bij EOD4 ('superscan') patiënten werd trombocytopenie (alle graden) gemeld bij 19,6% van de patiënten die behandeld werden met Xofigo en bij 6,7% van de patiënten die placebo kregen. Trombocytopenie graad 3 en 4 werd waargenomen bij 5,9% van de patiënten die werden behandeld met Xofigo en bij 6,7% van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

Neutropenie (alle graden) werd gemeld bij 5% van de patiënten die werden behandeld met Xofigo en bij 1% van de patiënten die placebo kregen. Neutropenie graad 3 en 4 werd waargenomen bij 2,2% van de patiënten die werden behandeld met Xofigo en bij 0,7% van de patiënten die placebo kregen. In totaal was de frequentie van neutropenie graad 3 en 4 bij patiënten die niet eerder docetaxel hadden gekregen (0,8% bij patiënten die werden behandeld met Xofigo en 0,8% bij patiënten die placebo

kregen) lager dan bij patiënten die wel eerder docetaxel hadden gekregen (3,2% bij patiënten die werden behandeld met Xofigo en 0,6% bij patiënten die placebo kregen).

In een fase I-studie traden nadirs op in de aantallen neutrofielen en trombocyten 2 tot 3 weken na intraveneuze toediening van een enkelvoudige dosis Xofigo.

Injectieplaatsreacties

Injectieplaatsreacties van graad 1 en 2, zoals erytheem, pijn en zwelling, werden gemeld bij 1,2% van de patiënten die werden behandeld met Xofigo en bij 0% van de patiënten die placebo kregen.

Secundaire maligne neoplasmata

Xofigo draagt bij aan de totale cumulatieve hoeveelheid straling waaraan patiënten op lange termijn worden blootgesteld. De cumulatieve stralingsblootstelling op lange termijn kan geassocieerd zijn met een verhoogd risico op kanker en erfelijke defecten. Met name kan het risico op osteosarcoom, myelodysplastisch syndroom en leukemie verhoogd zijn.

Er zijn geen gevallen gemeld van Xofigo-geïnduceerde kanker in de klinische studies met een follow-upperiode tot en met drie jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen geweest van een onbedoelde overdosis van Xofigo tijdens klinische studies.

Er is geen specifiek antidotum. In het geval van een onbedoelde overdosis dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen, inclusief het monitoren van potentiële hematologische en gastro-intestinale toxiciteit.

Enkelvoudige doses van Xofigo die een activiteit tot 276 kBq per kg lichaamsgewicht bevatten, zijn in een klinische fase I-studie geëvalueerd en er werden geen dosislimiterende toxiciteiten waargenomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: radiofarmaca voor therapie, andere radiofarmaca voor therapie, diverse radiofarmaca voor therapie, ATC-code: V10XX03.

Werkingsmechanisme

Xofigo is een therapeutisch geneesmiddel met alfa-emissie.

Het werkzame bestanddeel van dit geneesmiddel, radium-223 (als radium-223 dichloride), gedraagt zich hetzelfde als calcium en wordt selectief in bot opgenomen, met name in gebieden met botmetastasen, door complexen te vormen met het botmineraal hydroxyapatiet. De hoge, lineaire energieoverdracht van alfastralers (80 keV/ μm) leidt tot een hoge frequentie van breuken in dubbelstrengs-DNA in naastgelegen tumorcellen, wat resulteert in een potent cytotoxisch effect. Additionele effecten op de tumormicro-omgeving inclusief osteoblasten en osteoclasten dragen ook bij aan de *in vivo* werkzaamheid. Het bereik van de alfadeeltjes van radium-223 is minder dan 100 μm (minder dan 10 celdiameters), zodat de schade aan het omliggende normale weefsel tot een minimum beperkt blijft.

Farmacodynamische effecten

Ten opzichte van placebo was er een significant verschil ten gunste van Xofigo voor alle vijf de serumbiomarkers voor botturnover die zijn onderzocht in een gerandomiseerde fase II-studie (markers voor botvorming: alkalische fosfatase [AF] in bot, totale AF en procollageen I-N-propeptide [PINP]; markers voor botresorptie: C-terminaal crosslinking telopeptide van type I-collageen/serum C-terminaal crosslinked telopeptide van type I-collageen [S-CTX-I] en met type I-crosslinked C-telopeptide type I collageen [ICTP]).

Cardiale elektrofysiologie/QT-verlenging

Er zijn geen significante QTc-verlengende effecten waargenomen na intraveneuze injectie met Xofigo in vergelijking met placebo in een subgroep van 29 patiënten in de fase III-studie (ALSYMPCA).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De klinische veiligheid en werkzaamheid van Xofigo zijn beoordeeld in een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter fase III-studie waarin meerdere doses werden toegediend (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) bij patiënten met castratieresistent prostaatcarcinoom met symptomatische botmetastasen. Patiënten met viscerale metastasen en maligne lymfadenopathie groter dan 3 cm werden uitgesloten.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was totale overleving. De belangrijkste secundaire eindpunten waren o.a. tijd tot skeletgerelateerde voorvallen (SSE: *Symptomatic Skeletal Events*), tijd tot toename van totale alkalische fosfatase (AF), tijd tot progressie van prostaatspecifiek antigeen (PSA), respons van totale AF en normalisatie van totale AF.

Op de 'cut-off' datum van de vooraf geplande interimanalyse (bevestigende analyse) waren in totaal 809 patiënten gerandomiseerd in een verhouding 2:1 voor het krijgen van ofwel Xofigo 55 kBq/kg intraveneus eenmaal per 4 weken gedurende 6 cycli (N=541) plus beste ondersteunende zorg, ofwel overeenkomende placebo plus beste ondersteunende zorg (N=268). De beste ondersteunende zorg bestond bijv. uit lokale uitwendige bestraling, bisfosfonaten, corticosteroiden, antiandrogenen, oestrogenen, estramustine of ketoconazol.

Er werd een bijgewerkte, beschrijvende analyse van de veiligheid en de totale overleving uitgevoerd met 921 gerandomiseerde patiënten voordat cross-over werd geïmplementeerd (d.w.z. dat aan de patiënten in de placebogroep behandeling met Xofigo werd aangeboden).

De demografische kenmerken en de ziektekenmerken bij aanvang (populatieinterimanalyse) waren voor de Xofigo-groep en de placebogroep ongeveer gelijk en worden hieronder voor de Xofigo-groep weergegeven:

- de gemiddelde leeftijd van de patiënten was 70 jaar (spreiding van 49 tot 90 jaar);
- 87% van de geïncludeerde patiënten had een ECOG-prestatiescore van 0 - 1;
- 41% kreeg bisfosfonaten;
- 42% van de patiënten kreeg voorafgaand geen docetaxel omdat zij daar niet voor in aanmerking kwamen of weigerden dit middel te krijgen;
- 46% van de patiënten had geen pijn of pijn met WHO-schaal 1 (asymptotisch of licht-symptomatisch) en 54% had pijn met WHO-schaal 2 - 3;

- 16% van de patiënten had < 6 botmetastasen, 44% van de patiënten had tussen de 6 en 20 botmetastasen, 40% van de patiënten had meer dan 20 botmetastasen of ‘superscan’.

Tijdens de behandelperiode kreeg 83% van de patiënten gelijktijdig luteïniserende hormoon-‘releasing’ hormoon-agonisten (LHRH-agonisten) en 21% van de patiënten kreeg gelijktijdig antiandrogenen.

De resultaten van zowel de interim- als de bijgewerkte analyse toonden aan dat de totale overleving bij patiënten die werden behandeld met Xofigo plus beste ondersteunende zorg significant langer was dan die bij patiënten die werden behandeld met placebo plus beste ondersteunende zorg (zie Tabel 2 en Figuur 2). In de placebogroep werd een hoger percentage niet-prostaatcarcinoomgerelateerde sterfgevallen waargenomen (26/541, 4,8% in de Xofigo-arm vergeleken met 23/268, 8,6% in de placebo-arm).

Tabel 2: Overlevingsresultaten van de fase III-studie ALSYMPCA

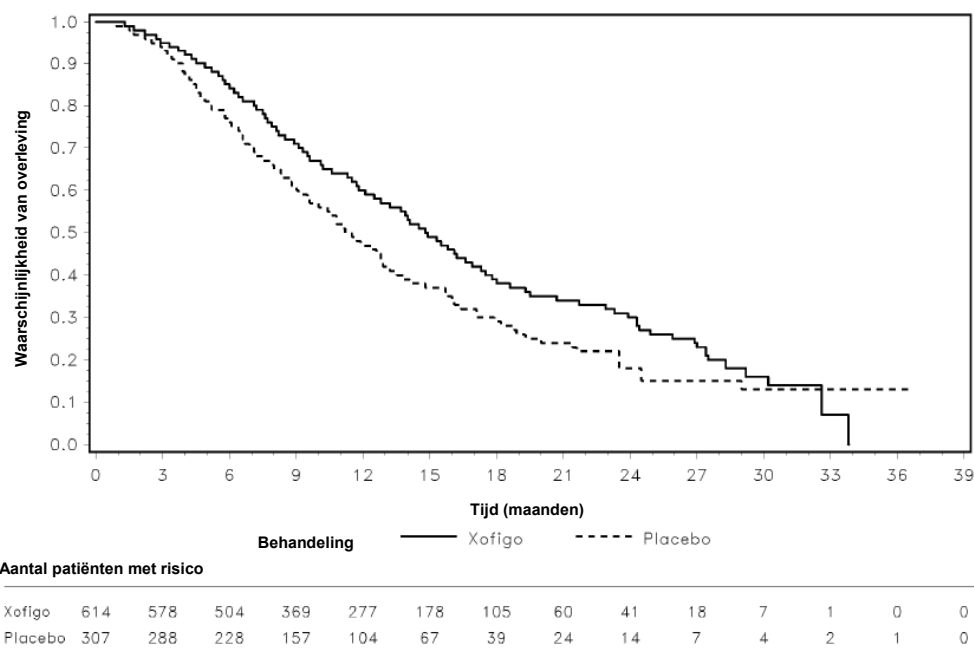
	Xofigo	Placebo
Interimanalyse	N = 541	N = 268
Aantal (%) sterfgevallen	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediane totale overleving (maanden) (95% BI)	14,0 (12,1 - 15,8)	11,2 (9,0 - 13,2)
Hazard ratio ^b (95% BI)	0,695 (0,552 - 0,875)	
p-waarde ^a (2-zijdig)	0,00185	
Bijgewerkte analyse	N = 614	N = 307
Aantal (%) sterfgevallen	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediane totale overleving (maanden) (95% BI)	14,9 (13,9 - 16,1)	11,3 (10,4 - 12,8)
Hazard ratio ^b (95% BI)	0,695 (0,581 - 0,832)	

BI = betrouwbaarheidsinterval

^a De fase III-studie ALSYMPCA werd na de interimanalyse gestopt voor de werkzaamheid. Omdat de bijgewerkte analyse alleen voor beschrijvende doeleinden wordt gegeven, is er geen p-waarde verstrekt.

^b Hazard ratio (Xofigo t.o.v. placebo): een waarde < 1 is ten gunste van Xofigo.

Figuur 2: Kaplan-Meiercurves van de totale overleving (bijgewerkte analyse)



De resultaten van de interimanalyse en de bijgewerkte analyse toonden ook een significante verbetering aan voor de Xofigo-groep ten opzichte van de placebogroep voor alle belangrijke secundaire eindpunten (zie Tabel 3). De gegevens met betrekking tot de tijd tot voorval van AF-progressie werden ondersteund door een statistisch significant voordeel met betrekking tot AF-normalisatie en AF-responses in week 12.

Tabel 3: Secundaire eindpunten met betrekking tot de werkzaamheid uit de fase III-studie ALSYMPCA (interimanalyse)

		Incidentie [aantal (%) patiënten]		Analyse tijd-tot-voorval (95% BI)			
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Hazard ratio < 1 is ten gunste van Xofigo	
		p-waarde					
Skeletgerelateerd voorval (SSE)	SSE samengesteld eindpunt^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,56 (12,2-19,6)	8,4 (7,2 - GS) ^b	0,610 (0,461 - 0,807)	0,00046
	Uitwendige bestraling voor pijnverlichting	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9 - GS)	10,85 (7,9 - GS)	0,649 (0,483 - 0,871)	0,00375
	Ruggermergcompressie	17 (3,1%)	16 (6,0%)	GS	GS	0,443 (0,223 - 0,877)	0,01647
	Chirurgische interventie	9 (1,7%)	5 (1,9%)	GS	GS	0,801 (0,267 - 2,398)	0,69041
	Botfracturen	20 (3,7%)	18 (6,7%)	GS	GS	0,450 (0,236 - 0,856)	0,01255
Totale AF-progressie^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	GS	3,7 (3,5 - 4,1)	0,162 (0,120 - 0,220)	< 0,00001
PSA-progressie^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

AF = alkalische fosfatase; BI = betrouwbaarheidsinterval; GS = geen schatting mogelijk;

PSA = prostaatspecifiek antigeen; SSE= skeletgerelateerd voorval

- a Gedefinieerd als aanwezigheid van een van de volgende situaties: uitwendige bestraling voor pijnverlichting, of pathologische fractuur, of ruggenmergcompressie, of tumorgerelateerde orthopedische chirurgische ingreep.
- b geen schatting mogelijk vanwege onvoldoende voorvallen na de mediaan.
- c Gedefinieerd als $\geq 25\%$ stijging ten opzichte van uitgangswaarde/nadir.
- d Gedefinieerd als een stijging met $\geq 25\%$ en een absolute stijging van de waarde met ≥ 2 ng/ml ten opzichte van uitgangswaarde/nadir.

Analyse van de overleving in subgroepen

Analyse van de overleving in subgroepen toonde een consistent voordeel met betrekking tot de overleving aan voor behandeling met Xofigo, onafhankelijk van gebruik van bisfosfonaten bij aanvang en voorafgaand gebruik van docetaxel.

Een statistisch significant voordeel van behandeling voor totale overleving kon in het fase III-ALSYMPCA-onderzoek niet worden aangetoond in de subgroepen van patiënten met minder dan 6 metastasen (HR voor radium-223 ten opzichte van placebo 0,901; 95% BI [0,553 - 1,466], $p=0,674$) of een totale alkalische fosfatase (AF) bij aanvang van < 220 E/l (HR 0,823; 95% BI [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Daarom kan de werkzaamheid verminderd zijn bij patiënten met een geringe mate van activiteit van osteoblasten van hun botmetastasen.

Kwaliteit van leven

De met de gezondheid samenhangende kwaliteit van leven (HRQOL, *Health Related Quality of Life*) werd in de fase III-studie ALSYMPCA beoordeeld met behulp van specifieke vragenlijsten: de EQ-5D (generiek instrument) en de FACT-P (specifiek instrument voor prostaatcarcinoom). Beide groepen ondervonden een verlies in kwaliteit van leven. In vergelijking met placebo, was de achteruitgang in kwaliteit van leven in de Xofigo groep langzamer gedurende de behandelperiode zoals gemeten met EQ-5D utility index score (-0,040 vs. -0,109; $p=0,001$), zelf-gerapporteerde EQ-5D VAS (Visual Analogue health status) score (-2,661 vs. -5,860; $p=0,018$) en de FACT P totaalscore (-3,880 vs. -7,651; $p=0,006$), maar behaalde niet de gepubliceerde minimaal belangrijke verschillen. Er is beperkt bewijs dat de langzamere achteruitgang in HRQOL zich voortzet na de behandelingsperiode.

Pijnverlichting

De resultaten van de fase III-studie ALSYMPCA met betrekking tot de tijd tot uitwendige bestraling (EBRT) voor pijnverlichting en het lager aantal patiënten dat botpijn als bijwerking meldde in de Xofigo-groep, wijzen op een positief effect op botpijn.

Vervolgbehandeling met cytotoxische middelen

In de loop van de 2:1 gerandomiseerde ALSYMPCA-studie kregen 93 patiënten (15,5%) in de Xofigo-groep en 54 patiënten (17,9%) in de placebogroep cytotoxische chemotherapie op verschillende tijdstippen na de laatste behandeling. Er zijn geen duidelijke verschillen in hematologische laboratoriumwaarden tussen de twee groepen gevonden.

Combinatie met abirateron en prednison/prednisolon

De klinische werkzaamheid en veiligheid van gelijktijdige initiatie van behandeling met Xofigo, abirateronacetaat en prednison/prednisolon is onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde multicenter fase III-studie (ERA-223 studie) met 806 chemotherapie-naïeve patiënten met asymptomatische- of mild-symptomatische, castratieresistente prostaatkanker met botmetastasen. De blinding van de studie werd vervoegd verbroken op basis van een aanbeveling van een onafhankelijk data monitoring comité (IDMC). Bij een interimanalyse werd een verhoogde incidentie van fracturen (28,6% vs. 11,4%) en verminderde mediane totale overleving (30,7 maanden vs. 33,3 maanden; HR 1,195; 95% BI [0,950 - 1,505], $p=0,13$) gezien bij patiënten die Xofigo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon kregen, in vergelijking met patiënten die placebo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon kregen.

Pediatische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xofigo in alle subgroepen van pediatische patiënten voor de behandeling van alle aandoeningen die behoren tot de categorie maligne neoplasmata (met uitzondering van tumoren van het centrale zenuwstelsel, hematopoëtische en lymfweefselneoplasmata) en voor de behandeling van multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene inleiding

Gegevens met betrekking tot farmacokinetiek, biodistributie en dosimetrie zijn verkregen uit 3 fase I-studies. Farmacokinetische gegevens zijn verkregen van 25 patiënten bij activiteiten in het bereik van 51 tot 276 kBq/kg. Gegevens met betrekking tot farmacokinetiek, biodistributie en dosimetrie zijn verkregen van 6 patiënten bij een activiteit van 110 kBq/kg, tweemaal gegeven met een interval van 6 weken, en van 10 patiënten bij een activiteit van 55, 110 of 221 kBq/kg.

Absorptie

Xofigo wordt als intraveneuze injectie toegediend en is daarom 100% biologisch beschikbaar.

Distributie en opname in organen

Na intraveneuze injectie wordt radium-223 snel uit het bloed geklaard en wordt voornamelijk geïncorporeerd in bot en botmetastasen, of het wordt in de darmen uitgescheiden.

Vijftien minuten na de injectie was ongeveer 20% van de geïnjecteerde activiteit nog in het bloed aanwezig. Na 4 uur was nog ongeveer 4% van de geïnjecteerde activiteit in het bloed aanwezig, en deze hoeveelheid was 24 uur na de injectie afgenomen tot minder dan 1%. Het distributievolume was groter dan het bloedvolume, wat wijst op distributie naar perifere compartimenten.

Tien minuten na de injectie werd activiteit in het bot en in de darmen gemeten. Vier uur na de injectie was het gemiddelde percentage van de radioactieve dosis die in het bot en in de darm aanwezig was respectievelijk ongeveer 61% en 49%.

Er werd 4 uur na de injectie geen significante opname waargenomen in andere organen, zoals hart, lever, nieren, urineblaas en milt.

Biotransformatie

Radium-223 is een isotoop die vervalft en niet wordt gemetaboliseerd.

Eliminatie

Uitscheiding via de feces is de belangrijkste route van eliminatie uit het lichaam. Ongeveer 5% wordt via de urine uitgescheiden en er zijn geen tekenen van hepatobiliaire uitscheiding.

Zeven dagen na de injectie tonen de metingen van het totale lichaam aan (na correctie voor verval) dat een mediane waarde van 76% van de toegediende activiteit uit het lichaam was uitgescheiden. De eliminatiesnelheid van radium-223 dichloride uit het maag-darmkanaal wordt beïnvloed door de grote variabiliteit in darm passagesnelheden binnen de populatie, met een normaal bereik van eenmaal per dag tot eenmaal per week ontlasting.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van radium-223 dichloride was lineair binnen het onderzochte activiteitsbereik (51 tot 276 kBq/kg).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Xofigo bij kinderen en adolescenten met een leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Systemische toxiciteit

In toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde dosering bij ratten waren de belangrijkste bevindingen een verminderde gewichtstoename, hematologische veranderingen, verlaagde alkalische fosfatase in serum en microscopische bevindingen in het beenmerg (depletie van hematopoëtische cellen, fibrose), de milt (secundaire extramedullaire hematopoëse) en het bot (depletie van osteocyten, osteoblasten, osteoclasten, fibro-osseuze laesies, verstoring/desorganisatie van de epifyse/groeilijn). Deze bevindingen waren gerelateerd aan door straling geïnduceerde verstoring van de hematopoëse en een vermindering van de osteogenese, en begonnen bij de laagste activiteit van 22 kBq per kg lichaamsgewicht (0,4 maal de klinisch aanbevolen dosis).

Bij honden werden hematologische veranderingen waargenomen vanaf de laagste activiteit van 55 kBq/kg, de klinisch aanbevolen dosis. Dosislimiterende myelotoxiciteit werd gezien bij honden na enkelvoudige toediening van 497 kBq radium-223 dichloride per kg lichaamsgewicht (9 maal de klinisch aanbevolen activiteit).

Na herhaalde toediening van de klinisch aanbevolen activiteit van 55 kBq per kg lichaamsgewicht om de 4 weken gedurende 6 maanden, ontwikkelden twee honden niet-gedislokeerde bekkenfracturen. Door de aanwezigheid van osteolyse van spongios bot van variërende ernst op andere botlocaties bij behandelde dieren kan een spontane fractuur verband houdende met osteolyse niet worden uitgesloten. De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Retinaloslating werd bij honden gezien na een enkelvoudige injectie van activiteiten van 166 en 497 kBq per kg lichaamsgewicht (3 en 9 maal de klinisch aanbevolen dosis), maar niet na herhaalde toediening van de klinisch aanbevolen activiteit van 55 kBq per kg lichaamsgewicht, eenmaal per 4 weken gedurende 6 maanden. Het precieze mechanisme dat retinaloslating induceert is niet bekend, maar literatuurgegevens duiden erop dat radium specifiek wordt opgenomen in het *tapetum lucidum* van het hondenoog. Omdat mensen geen *tapetum lucidum* hebben, is de klinische relevantie van deze bevindingen voor de mens onzeker. Er is in de klinische studies geen enkel geval gemeld van retinaloslating.

Er zijn geen histologische veranderingen waargenomen in organen die betrokken zijn bij de uitscheiding van radium-223.

Osteosarcomen, een bekende bijwerking van radionucliden die in bot worden opgenomen, zijn waargenomen bij klinisch relevante doses bij ratten, 7 - 12 maanden na aanvang van de behandeling. Osteosarcomen zijn niet waargenomen in studies met honden. Er zijn geen gevallen van osteosarcoom gemeld in klinische studies met Xofigo. Het risico voor patiënten om osteosarcomen te ontwikkelen bij blootstelling aan radium-223 is op dit moment niet bekend. De aanwezigheid van andere neoplastische veranderingen dan osteosarcomen is ook gemeld in de langer lopende (12 tot 15 maanden) toxiciteitsstudies bij ratten (zie rubriek 4.8).

Embryotoxiciteit/reproductietoxiciteit

Er zijn geen studies naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Over het algemeen induceren radionucliden effecten op de reproductie en de ontwikkeling.

Een minimaal aantal afwijkende spermatoocyten werd gezien in enkele *tubuli seminiferi* in de testes van mannetjesratten na een enkelvoudige toediening van ≥ 2270 kBq/kg lichaamsgewicht radium-223 dichloride (≥ 41 maal de klinisch aanbevolen activiteit). De testes leken verder normaal te functioneren en de epididymen bevatten een normaal aantal spermatoocyten. Uteruspoliepen (endometriumstroma) werden waargenomen bij vrouwtjesratten na enkelvoudige of herhaalde toediening van ≥ 359 kBq/kg lichaamsgewicht radium-223 dichloride ($\geq 6,5$ maal de klinisch aanbevolen activiteit).

Omdat radium-223 voornamelijk naar bot wordt gedistribueerd, is het potentiële risico van bijwerkingen in de mannelijke gonaden bij kankerpatiënten met castratieresistent prostaatacarcinoom zeer klein, maar dit risico kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.6).

Genotoxiciteit/carcinogeniteit

Er is geen onderzoek verricht naar het mutagene en carcinogene potentieel van Xofigo. Over het algemeen wordt aangenomen dat radionucliden genotoxisch en carcinogeen zijn.

Veiligheidsfarmacologie

Er zijn geen significante effecten waargenomen op vitale orgaansystemen, d.w.z. het cardiovasculaire systeem (bij honden), het respiratoire systeem of het centrale zenuwstelsel (bij ratten), na enkelvoudige toediening van activiteiten van 497 tot 1100 kBq per kg lichaamsgewicht (9 maal [honden] tot 20 maal [ratten] de klinisch aanbevolen activiteit).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie
Natriumcitraat
Natriumchloride
Zoutzuur, verdund

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Xofigo dient te worden bewaard in overeenstemming met de landelijke regelgeving voor radioactieve materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van kleurloos type I-glas, afgesloten met een grijze, broombutylrubberen stop met of zonder ethyleen-tetra-fluor-ethyleen (ETFE)-folie, in beide gevallen afgedekt met een aluminium verzegeling, die 6 ml oplossing voor injectie bevat.

De injectieflacon wordt in een loodpot bewaard.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radioactieve geneesmiddelen mogen uitsluitend in ontvangst worden genomen, worden gebruikt en worden toegediend door hiertoe bevoegde personen in een hiertoe aangewezen klinische setting. De ontvangst, opslag, gebruik, verplaatsing en verwijdering zijn onderworpen aan de regelgeving en/of de relevante vergunningen van de officiële bevoegde instantie.

Xofigo dient zodanig te worden verwerkt dat zowel aan de veiligheidsvereisten betreffende straling als aan de farmaceutische kwaliteitseisen wordt voldaan. Er dienen gepaste aseptische voorzorgsmaatregelen te worden genomen.

Stralingsbescherming

De gammastraling die vrijkomt bij het verval van radium-223 en de dochternucliden maakt het mogelijk de radioactiviteit van Xofigo te meten en contaminaties te detecteren met behulp van standaardapparatuur.

De toediening van radioactieve geneesmiddelen brengt risico's met zich mee voor andere personen, door externe straling of door besmetting via gemorste urine, feces, braaksel, enzovoort. Daarom dienen stralingsbeschermende voorzorgsmaatregelen te worden genomen, conform de landelijke regelgeving. Voorzichtigheid moet worden betracht bij het hanteren van materialen, zoals bedlinnen, die in contact komen met dergelijke lichaamsvloeistoffen. Hoewel radium-223 voornamelijk een alfastraler is, komt bij het verval van radium-223 en de dochternucliden ook gamma- en bètastraling vrij. De uitwendige stralingsblootstelling waarvan sprake is bij het verwerken van patiëntendoses, is aanzienlijk lager dan die bij andere radioactieve geneesmiddelen voor therapeutische doeleinden, aangezien de toegediende hoeveelheid radioactiviteit meestal minder is dan 8 MBq. Om het ALARA-principe ('*As Low As Reasonably Achievable*') aan te houden om de stralingsblootstelling tot een minimum te beperken, wordt echter aangeraden om de tijd die in stralingsruimten wordt doorgebracht tot een minimum te beperken, de afstand tot stralingsbronnen zo groot mogelijk te houden en adequate bescherming te gebruiken.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Alle materialen die gebruikt zijn bij de bereiding en toediening van Xofigo moeten als radioactief afval worden behandeld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/873/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 november 2013

Datum van laatste verlenging: 21 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2020

11. DOSIMETRIE

De berekening van de geabsorbeerde stralingsdosis werd uitgevoerd op basis van klinische gegevens over de biodistributie. Berekening van geabsorbeerde stralingsdoses werd gedaan met behulp van OLINDA/EXM (*Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling*); dit is software op basis van het MIRD-algoritme (MIRD: *Medical Internal Radiation Dose*) die algemeen wordt gebruikt voor veel gebruikte radionucliden die bèta- en gammastraling uitzenden. Omdat radium-223 voornamelijk een alfastraler is, werden extra aannames gedaan voor de darmen, rode beenmerg en bot/osteogene cellen, om daarmee een optimale berekening van de geabsorbeerde stralingsdosis te verkrijgen voor Xofigo waarbij rekening werd gehouden met de waargenomen biodistributie en specifieke eigenschappen van dit middel (zie Tabel 4).

Tabel 4: Berekende geabsorbeerde stralingsdoses voor organen

Doelorgaan	Alfastraling ¹ (Gy/MBq)	Bètastraling (Gy/MBq)	Gammastraling (Gy/MBq)	Totale dosis (Gy/MBq)	Variatie- coëfficiënt (%)
Bijnieren	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Hersenen	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Borsten	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Galblaaswand	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI ² -wand	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Dunnedarm- wand	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Maagwand	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
ULI ³ -wand	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Hartwand	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nieren	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Lever	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Longen	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-- ⁴
Spier	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Ovaria	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pancreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Rode beenmerg	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogene cellen	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Huid	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Milt	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testes	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Thymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Schildklier	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Blaaswand	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Uterus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Hele lichaam	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	16

¹Aangezien er in de meeste weke delen geen opname van radium-223 is waargenomen, is voor deze organen de bijdrage van alfastraling aan de totale stralingsdosis op nul gesteld.

²LLI: *lower large intestine* (onderste deel van de dikke darm)

³ULI: *upper large intestine* (bovenste deel van de dikke darm)

⁴ Gegevens m.b.t. de geabsorbeerde dosis voor de long zijn berekend op basis van een model waarbij gegevens van bloed-tijdactiviteit van alle patiënten de waren blootgesteld zijn gepooled.

De hematologische bijwerkingen die in de klinische studies met Xofigo werden waargenomen, hebben een veel lagere frequentie en zijn veel minder ernstig dan wat op grond van de berekende geabsorbeerde stralingsdoses voor rode beenmerg kan worden verwacht. Dit kan gerelateerd zijn aan een ruimtelijke verdeling van de straling van alfadeeltjes die leidt tot een niet-uniforme stralingsdosis voor het rode beenmerg.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Dit geneesmiddel dient vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd. Xofigo is een heldere, kleurloze oplossing en mag niet worden gebruikt als de oplossing verkleurd is, als er zichtbare deeltjes in aanwezig zijn of als de verpakking beschadigd is.

Xofigo is een gebruiksklare oplossing en mag niet met enige andere oplossing verdund of gemengd worden.

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het volume dat aan een bepaalde patiënt moet worden toegediend, moet worden berekend met gebruik van:

- het lichaamsgewicht van de patiënt (kg)
- het doseringsniveau (55 kBq/kg lichaamsgewicht)
- de concentratie radioactiviteit van het geneesmiddel (1100 kBq/ml) op de referentiedatum. De referentiedatum staat vermeld op het etiket van de injectieflacon en op de loodpot.
- de correctiefactor voor het verval (DK-factor) om te corrigeren voor het fysische verval van radium-223. Bij elke injectieflacon wordt een tabel met DK-factoren geleverd, als onderdeel van het boekje (voorafgaand aan de bijsluiter).

De hoeveelheid radioactiviteit in het toe te dienen volume dient bevestigd te worden door meting met een goed gekalibreerde ionisatiekamer.

Het totale volume dat aan een patiënt moet worden toegediend, wordt als volgt berekend:

$$\text{Toe te dienen volume (ml)} = \frac{\text{Lichaamsgewicht (kg)} \times \text{activiteit (55 kBq/kg lichaamsgewicht)}}{\text{DK-factor} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).