

6.8.2018

## **Xofigo (radium-223-dikloridi): uudet rajoitukset käytölle lisääntyneen luunmurtumariskin ja mahdollisen kuolemantapausten lisääntyneen riskin vuoksi**

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen,

Bayer Oy haluaa tiedottaa yhteistyössä Euroopan lääkeviraston ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen (Fimea) kanssa seuraavat tiedot:

### ***Yhteenveto***

- Xofigo-valmisteen käyttöön liittyy lisääntynyt murtumien riski. Myös mahdollinen kuolemantapausten lisääntynyt riski havaittiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin radium-223-dikloridia (Xofigo-valmistetta) yhdistettynä abirateroniasetaattiin ja prednisoniin/prednisoloniin potilailla, joilla oli oireeton tai vähäoireinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä.
- Radium-223:a tulee käyttää vain monoterapiana tai yhdessä luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogin kanssa sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja oireilevia luustometastaaseja eikä tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja, taudin progressiossa vähintään kahden aiemman metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän systeemisen hoitolinjan (muiden kuin LHRH-analogien) jälkeen, tai joita ei voida hoitaa muilla systeemisillä metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidoilla.
- Radium-223 on vasta-aiheinen yhdistettynä abirateroniasetaattiin ja prednisoniin/prednisoloniin.
- Radium-223:a ei suositella potilaille, joilla on vain vähäinen määrä osteoblastisia luustometastaaseja, potilaille, joilla on vain oireettomia luustometastaaseja eikä yhdessä muiden systeemisten syöpähoitojen kuin LHRH-analogien kanssa. Potilailla, joilla on vähäoireisia luustometastaaseja, hoidon hyöty tulee arvioida tarkoin riskejä suuremmaksi.
- Luuston terveydentila ja lähtötilanteen murtumariski tulee arvioida ennen hoidon aloittamista, ja niitä on tarkkailtava huolellisesti vähintään 24 kuukauden ajan. Bisfosfonaattien tai denosumabin käyttöä tulisi harkita.

### ***Taustatietoa turvallisuuteen liittyvistä huolenaiheista***

Satunnaistetun, kaksoissokkoutetun ja lumelääkekontrolloidun faasin III tutkimuksen (ERA-223) tiedot osoittivat murtumien ilmaantuvuuden lisääntyneen (28,6 % vs. 11,4 %), kokonaisuolosuolajan

mediaanin laskeneen (30,7 kuukautta vs. 33,3 kuukautta, kun hoidon riskisuhde (HR) oli 1,195 ja 95 %:n luottamusväli 0,950 - 1,505,  $p=0,13$ ) sekä muualla kuin luustossa tapahtuneen radiologisen progression lisääntyneen (HR 1,376 [95 %:n CI 0,972, 1,948],  $p=0,07$ ) potilailla, jotka saivat radium-223:a yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin kanssa ( $n=401$ ) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin kanssa ( $n=405$ ). Lisääntynyt murtumien riski havaittiin etenkin potilailla, joilla oli ollut osteoporoosi, sekä potilailla, joilla oli alle kuusi luustometastaasia. Hoidon ei voitu osoittaa antavan tilastollisesti merkitsevää kokonaiselossaoloajan hyötyä niiden potilaiden alaryhmissä, joilla oli alle kuusi metastaasia (hoidon riskisuhde (HR) radium-223:lle plaseboon verrattuna oli 0,901; 95 %:n luottamusväli (CI) [0,553 - 1,466],  $p=0,674$ ) tai lähtötilanteen alkalisen fosfataasin kokonaismäärä  $<220$  U/l (HR 0,823 95 %:n CI 0,633 - 1,068,  $p=0,142$ ) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (ALSYMPCA); radium-223:n käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vain vähäinen määrä osteoblastisia luustometastaaseja.

Äskettäin tunnistetun murtumariskin, mahdolliseen kuolemantapausten lisääntyneeseen riskiin liittyvien epävarmuuksien ja muuhun kuin luustoprognoosiin liittyviä epätasapainoja koskevien huolenaiheiden vuoksi radium-223:n käyttöä rajoitetaan edellä mainitulla tavalla.

Vähäoireisille potilaille hoidon hyöty tulee arvioida tarkoin riskejä suuremmaksi ottaen huomioon, että hyödyn saamiseksi tarvitaan todennäköisesti vilkasta osteoblastien toimintaa.

Radium-223:n uskotaan kerääntyvän kohtiin, joissa on nopea luun aineenvaihdunta, kuten kohdat, joissa on rappeuttava luuston sairaus (osteoporoosi) tai äskettäinen (mikro-)murtuma, lisäten murtumien riskiä. Muut tekijät, kuten steroidien samanaikainen käyttö, saattavat lisätä murtumien riskiä entisestään. Siksi potilailla, joilla on näitä riskitekijöitä, saattaa olla suurempi luunmurtumien riski.

Ennen radium-223-hoidon aloittamista, sen aikana ja sen jälkeen on tarkkailtava huolellisesti luuston tilaa (esim. gammakuvauksella, luuston mineraalitiheyden mittauksella) ja potilaiden luunmurtumariskiä (esim. osteoporoosi, alle kuusi luustometastaasia, murtumien riskiä lisäävä lääkitys, alhainen painoindeksi). Bisfosfonaattien tai denosumabin samanaikaisen käytön on havaittu vähentävän murtumien ilmaantuvuutta potilailla, joita hoidettiin radium-223:lla. Siksi tällaisten ehkäisevien keinojen käyttöä tulee harkita ennen radium-223-hoidon aloittamista tai jatkamista. Jos potilaan lähtötilanteen murtumariski on suuri, hoidon hyöty tulee arvioida tarkoin suhteessa riskeihin.

Lisääntyneen murtumariskin ja mahdollisesti lisääntyneiden kuolemantapausten vuoksi, joita havaittiin, kun radium-223 yhdistettiin abirateroniin ja prednisoniin/prednisoloniin, näiden kolmen lääkeaineen yhdistelmä pysyy vasta-aiheisena. Lisäksi radium-223:a ei suositella aloitettavaksi ensimmäisten viiden päivän aikana abirateronin ja prednisonin/prednisolonin viimeisen annoksen jälkeen. Systeemistä syöpähoitoa ei tulisi aloittaa vähintään 30 päivään viimeisen Xofigo-annoksen jälkeen.

Lisätutkimuksia tullaan suorittamaan radium-223:n tehokkuuden ja turvallisuuden tarkempaa selvitystä varten, ja niissä tutkitaan etenkin mekanismeja, jotka aiheuttivat ERA-223-tutkimuksessa raportoidun lisääntyneen murtumariskin ja mahdollisesti lisääntyneen kuolleisuuden.

### ***Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen***

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa.

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### ***Yrityksen yhteystiedot***

Bayer Oy  
puh. 020 785 8222  
email: [medinfo@bayer.fi](mailto:medinfo@bayer.fi)

Lisätietoja yhteystiedoista on lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Ystävällisin terveisin,



Christer Strömberg

Medical Director, Bayer Oy