

## MONOGRAPHIE

### **XOFIGO<sup>®</sup>**

solution injectable de chlorure de radium 223

1 100 kBq/mL (29,7 microcuries/mL) de chlorure de radium 223 à la date de référence

Produit radiopharmaceutique thérapeutique

Code ATC : V10XX03

Fabricant : Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
[www.bayer.ca](http://www.bayer.ca)

**Date d'approbation** : 1 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 225598

© 2019, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	10
DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT .....	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES.....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>29</b>

# XOFIGO®

Chlorure de radium 223

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
intraveineuse	Solution injectable/ 1 100 kBq/mL (29,7 microcuries/mL) de chlorure de radium 223 à la date de référence	Un millilitre (mL) contient 0,194 mmol (équivalent à 4,5 mg) de sodium. Une liste complète figure à la rubrique <b>PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>

### DESCRIPTION

#### Caractéristiques physiques

XOFIGO (chlorure de radium 223) est un produit pharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha qui exerce un effet anti-tumoral ciblé sur les métastases osseuses.

À la date de référence, un millilitre de solution contient 1 100 kBq (29,7 microcuries) de chlorure de radium 223, ce qui correspond à 0,58 ng de radium 223. Le radium est présent dans la solution sous forme de cation bivalent libre.

Un flacon contient 6 mL de solution (6 600 kBq [178 microcuries] de chlorure de radium 223 à la date de référence).

Le radium 223 est un émetteur de particules alpha ayant une demi-vie de 11,4 jours. L'activité spécifique du radium 223 est de 1,9 MBq (51,4 microcuries)/ng.

La désintégration en six étapes du radium 223 en plomb 207 fait intervenir des produits de filiation de courte durée de vie et s'accompagne d'un certain nombre d'émissions alpha, bêta et gamma avec différents niveaux d'énergie et différentes probabilités d'émission. La fraction d'énergie émise par le radium 223 et ses produits de filiation sous forme de particules alpha est de 95,3 % (gamme d'énergie de 5,0 à 7,5 MeV). La fraction émise sous forme de particules bêta est de 3,6 % (énergies moyennes de 0,445 MeV et 0,492 MeV) et la fraction émise sous forme de rayonnement gamma est de 1,1 % (gamme d'énergie de 0,01 à 1,27 MeV).

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

XOFIGO (chlorure de radium 223) est indiqué pour le traitement des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration qui sont porteurs de métastases osseuses symptomatiques et chez qui il n'y a pas de maladie métastatique viscérale connue.

Le produit doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé qualifié qui est expérimenté dans l'utilisation de produits radiopharmaceutiques thérapeutiques.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire chez les personnes âgées. Parmi les 600 patients traités par XOFIGO au cours de l'étude randomisée de phase III, 75 % avaient 65 ans et plus (25 % avaient moins de 65 ans) et 33 % avaient 75 ans et plus. On n'a pas observé de différences globales pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et plus jeunes ( $< 65$  ans), mais on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au médicament.

### **CONTRE-INDICATIONS**

- XOFIGO est contre-indiqué pendant la grossesse. En raison de son mécanisme d'action, XOFIGO peut avoir des effets néfastes sur le fœtus quand il est administré à une femme enceinte. XOFIGO n'est pas indiqué chez les femmes.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- Les produits radiopharmaceutiques ne doivent être administrés que par des professionnels de la santé qui ont les qualifications voulues pour utiliser des substances réglementées radioactives chez l'humain.
- Dépression médullaire : on doit effectuer une numération globulaire avant le début du traitement et avant chaque injection (pour plus de détails, voir [Sang – Dépression médullaire](#)).

### **Généralités**

Le produit doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des produits radiopharmaceutiques. Une bonne prise en charge du traitement et des complications n'est possible que si on a accès à des installations convenables pour le diagnostic et le traitement.

Le produit radiopharmaceutique ne peut être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées travaillant dans des milieux cliniques désignés. Sa réception, son entreposage, son utilisation, son transport et son élimination sont assujettis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels canadiens compétents.

Comme avec toute substance radioactive, il faut veiller à n'exposer le patient qu'au rayonnement nécessaire au traitement et à réduire au minimum l'exposition du personnel à ce rayonnement.

### ***Compression de la moelle épinière***

En présence d'une compression de la moelle épinière (CME) non traitée, imminente ou avérée, il faut administrer le traitement habituel de la CME, si le tableau clinique le justifie, avant d'amorcer ou de poursuivre le traitement par XOFIGO (chlorure de radium 223).

### ***Fractures osseuses***

En cas de fracture osseuse, on doit procéder à une stabilisation orthopédique avant d'amorcer ou de poursuivre le traitement par XOFIGO<sup>1</sup>.

### ***Association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone***

Augmentation des fractures et des décès lors de l'administration en association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone

L'administration de XOFIGO en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone n'est pas recommandée.

La mise en place d'un traitement concomitant par XOFIGO avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone a été évaluée dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo (essai ERA-223) réalisée chez 806 patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique, avec métastases osseuses n'ayant jamais reçu de chimiothérapie. Conformément à la recommandation d'un comité de surveillance indépendant, l'insu a été levé de façon anticipée dans cette étude.

Une analyse primaire a montré une augmentation de l'incidence des fractures (28,6 % contre 11,4 %) et des décès (38,5 % contre 35,5 %) chez les patients recevant XOFIGO en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone. L'innocuité et l'efficacité de XOFIGO avec des agents autres que des analogues de l'hormone de libération de la gonadotrophine d'ont pas été établies.

### **Contamination**

#### ***Soin des patients***

Le patient doit dans la mesure du possible utiliser la toilette et tirer la chasse deux fois. Pour la manipulation des liquides organiques, le fournisseur de soins n'a qu'à porter des gants et à se laver les mains pour se protéger. Il faut laver immédiatement et séparément les vêtements qui sont entrés en contact avec XOFIGO ou qui sont souillés de matières fécales ou d'urine.

### **Appareil digestif**

L'innocuité et l'efficacité de XOFIGO chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration ainsi que de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse n'ont pas été étudiées. On sait que XOFIGO est éliminé par voie fécale. En présence de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et de risque accru d'occlusion intestinale, XOFIGO doit être administré avec prudence. Chez les patients qui souffrent de constipation, une surveillance convenable et des mesures d'appoint supplémentaires peuvent être nécessaires.

### **Sang**

#### ***Dépression médullaire***

Une dépression médullaire, dont surtout thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie et pancytopenie, a été signalée chez des patients traités par XOFIGO (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Thrombocytopénie et neutropénie**). Un bilan hématologique au départ et avant chaque dose de XOFIGO est requis. Avant la première injection de XOFIGO, le nombre

absolu de polynucléaires neutrophiles (NAPN) doit être  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , le nombre de plaquettes,  $\geq 100 \times 10^9/L$  et l'hémoglobine,  $\geq 10,0$  g/dL. Avant chaque injection subséquente, le NAPN doit être  $\geq 1,0 \times 10^9/L$  et le nombre de plaquettes,  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Si ces valeurs ne remontent pas au cours des six semaines suivant la dernière injection de XOFIGO, malgré les soins habituels, il faut abandonner le traitement par XOFIGO.

En présence de signes de diminution des réserves médullaires, il faut surveiller le patient de près et administrer un traitement d'appoint.

En cas de complications menaçant le pronostic vital malgré un traitement d'appoint de l'insuffisance médullaire, abandonner le traitement par XOFIGO.

Les patients chez qui il y a une très importante diminution des réserves médullaires au départ (soit ceux qui ne satisfont pas aux critères du bilan hématologique qui figurent ci-dessus) ne doivent pas recevoir XOFIGO (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Foie**

L'innocuité et l'efficacité de XOFIGO n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Selon des analyses de sous-groupes de sujets de l'essai randomisé, il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance hépatique légère. Faute de données cliniques, on ne peut recommander de modifications de dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Toutefois, comme le radium 223 n'est ni métabolisé par le foie ni éliminé par voie biliaire, on ne croit pas que l'insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique du chlorure de radium 223.

### **Rein**

Il n'y a pas eu d'étude particulière portant sur l'administration de XOFIGO à des patients atteints d'insuffisance rénale. Selon une analyse de sous-groupes de sujets de l'essai clinique randomisé, il ne devrait pas être nécessaire de modifier la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ $Cl_{cr}$ ] de 50 à 80 mL/min) ou modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 à 50 mL/min). Comme les données sur les patients atteints d'insuffisance rénale grave ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min) sont limitées ( $n = 4$ ) et comme on n'a pas de données sur les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, on ne peut recommander de modifications de la dose chez ces patients. Toutefois, comme l'élimination urinaire est minime et comme la principale voie d'élimination est fécale, on ne croit pas que l'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique du chlorure de radium 223.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

On n'a pas mené d'études sur l'effet de XOFIGO sur la reproduction chez les animaux. En raison des effets possibles du rayonnement sur la spermatogenèse, il faut dire aux hommes sexuellement actifs d'utiliser un condom. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement de leur partenaire par XOFIGO et pendant les six mois suivants<sup>2,3</sup>.

Il n'y a pas de données sur l'effet de XOFIGO sur la fertilité chez l'humain. On n'a pas mené d'études sur les effets de XOFIGO sur la fertilité chez les animaux. Il se pourrait que le

rayonnement émis par XOFIGO ait des effets néfastes sur les testicules (voir **TOXICOLOGIE – Toxicologie de la reproduction**)<sup>3,4</sup>. Les patients doivent en être informés.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

XOFIGO n'est pas indiqué chez les femmes. XOFIGO ne doit pas être utilisé chez les femmes qui sont ou pourraient être enceintes.

#### ***Femmes qui allaitent***

XOFIGO n'est pas indiqué chez les femmes. XOFIGO ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent ou qui pourraient allaiter.

#### ***Enfants (< 18 ans)***

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de XOFIGO chez les enfants.

#### ***Personnes âgées (> 65 ans)***

Aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire chez les personnes âgées. Parmi les 600 patients traités par XOFIGO au cours de l'étude randomisée de phase III, 75 % avaient 65 ans et plus (25 % avaient moins de 65 ans) et 33 % avaient 75 ans et plus. On n'a pas observé de différences globales pour ce qui est de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et plus jeunes ( $< 65$  ans), mais on ne peut exclure la possibilité que certaines personnes âgées soient plus sensibles au médicament.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

Le profil d'innocuité global de XOFIGO (chlorure de radium 223) est fondé sur 600 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et porteurs de métastases osseuses symptomatiques ayant reçu des soins optimaux et un traitement par XOFIGO au cours de l'étude de phase III. Les réactions indésirables au médicament les plus graves ont été la thrombocytopénie et la neutropénie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sang et Thrombocytopénie et neutropénie**). Les réactions indésirables au médicament les plus souvent observées ( $\geq 10$  %) chez les patients traités par XOFIGO ont été la diarrhée, les nausées, les vomissements et la thrombocytopénie.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.*

L'innocuité de XOFIGO a été évaluée au cours d'une étude multicentrique de phase III à double insu, randomisée, à doses multiples et contrôlée par placebo (ALSYMPCA) menée auprès de patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et porteurs de métastases osseuses symptomatiques. Les données sur l'innocuité ont été obtenues auprès de 901 patients ayant reçu soit le chlorure de radium 223 (n = 600) soit le placebo (n = 301). Le chlorure de radium 223 (à la dose de 55 kBq par kilogramme de poids corporel) et le placebo apparié ont été administrés par voie intraveineuse une fois toutes les quatre semaines, et il y a eu un maximum de six injections. Le [Tableau 2](#) présente les réactions indésirables survenues chez au moins 1 % des patients ayant reçu XOFIGO ou le placebo.

**Tableau 2 – Réactions indésirables au médicament les plus courantes au cours de l'essai clinique (≥ 1 %)**

Classe de systèmes d'organes <sup>a</sup>	XOFIGO (n = 600)		Placebo (n = 301)	
	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)	Tous les grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>				
Leucopénie	4,2	1,3	0,3	0,3
Neutropénie	5,0	2,2	1,0	0,7
Pancytopénie	2,0	1,2	0,0	0,0
Thrombocytopénie	11,5	6,3	5,6	2,0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	25,0	1,5 (grade 3 seulement)	15,0	1,7 (grade 3 seulement)
Nausées	35,5	1,7 (grade 3 seulement)	34,6	1,7 (grade 3 seulement)
Vomissements	18,5	1,7 (grade 3 seulement)	13,6	2,3 (grade 3 seulement)
<b>Troubles généraux et du point d'administration</b>				
Réactions au point d'injection (dont érythème, douleur et enflure)	1,2	0,0	0,0	0,0
Œdème périphérique	13	2	10	1

a Les termes employés sont ceux de la version 14.1 du dictionnaire MedDRA et les grades correspondent à la version 3.0 de l'échelle CTCAE.

### ***Thrombocytopénie et neutropénie***

Une thrombocytopénie (tous grades confondus) est survenue chez 11,5 % des patients traités par XOFIGO et 5,6 % des patients recevant le placebo. On a observé une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 chez 6,3 % des patients traités par XOFIGO et 2 % des patients recevant le placebo (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sang](#)). La thrombocytopénie des grades 3 et 4 a globalement été moins fréquente chez les patients qui n'avaient jamais été traités par le docétaxel (2,8 % des patients traités par XOFIGO et 0,8 % des patients recevant le placebo) que chez ceux qui avaient déjà été traités par le docétaxel (8,9 % des patients traités par XOFIGO et 2,9 % des patients recevant le placebo).

Une neutropénie (tous grades confondus) a été signalée par 5 % des patients traités par XOFIGO et 1 % des patients recevant le placebo. Une neutropénie de grade 3 ou 4 a été observée chez 2,2 % des patients traités par XOFIGO et 0,7 % des patients recevant le placebo. La neutropénie de grade 3 et 4 a globalement été moins fréquente chez les patients qui n'avaient jamais été

traités par le docétaxel (0,8 % des patients traités par XOFIGO et 0,8 % des patients recevant le placebo) que chez ceux qui avaient déjà été traités par le docétaxel (3,2 % des patients traités par XOFIGO et 0,6 % des patients recevant le placebo).

Au cours d'une étude de phase I, le nadir de la numération des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes a été atteint de deux à trois semaines après l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de XOFIGO.

### ***Bilan liquidien***

On a observé une déshydratation chez 3 % des patients traités par XOFIGO (1 % des patients du groupe placebo). XOFIGO accroît la fréquence de réactions indésirables comme la diarrhée, les nausées et les vomissements, ce qui peut prédisposer le patient à la déshydratation. On doit surveiller l'apport hydrique et le bilan liquidien chez le patient et administrer un traitement sans tarder en cas de signes ou symptômes de déshydratation ou d'hypovolémie.

### ***Réactions au point d'injection***

Un érythème, une douleur et une enflure au point d'injection ont été signalés par 1,2 % des patients traités par XOFIGO.

### ***Tumeurs malignes secondaires***

XOFIGO contribue à l'exposition globale cumulative à long terme du patient au rayonnement. L'exposition cumulative à long terme au rayonnement peut être associée à un risque accru de cancer et d'anomalies héréditaires. Au cours de la période de suivi de jusqu'à trois ans des essais cliniques, il n'y a pas eu de cas de cancer provoqué par XOFIGO, y compris d'ostéosarcome, mais la période de latence avant l'apparition de tumeurs solides malignes secondaires dépasse la durée du suivi des sujets des essais<sup>5</sup>. Compte tenu du mécanisme d'action du chlorure de radium 223 et des modifications néoplasiques observées chez le rat après l'administration de chlorure de radium 223 (dont l'ostéosarcome), XOFIGO peut accroître le risque de tumeurs malignes secondaires.

### **Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques**

Les réactions indésirables au médicament ci-dessous ont été signalées chez moins de 1 % des sujets au cours des essais cliniques pivots sur XOFIGO.

**Troubles du sang et du système lymphatique : Lymphopénie**

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

On n'a pas mené d'études sur les interactions cliniques.

Chez les patients traités par XOFIGO (chlorure de radium 223), la chimiothérapie, l'utilisation d'autres radio-isotopes thérapeutiques administrés par voie générale et la radiothérapie externe hémicorporelle peuvent avoir des effets additifs sur la dépression médullaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sang**). L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante avec XOFIGO de la chimiothérapie, d'autres radio-isotopes thérapeutiques

administrés par voie générale ou de la radiothérapie externe hémicorporelle n'ont pas été déterminées.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

On ne s'attend pas à ce que XOFIGO nuise à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines, et rien ne donne à penser qu'il ait un tel effet.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie**

La posologie de XOFIGO (chlorure de radium 223) est de 55 kBq (1,49 microcurie) par kilogramme de poids corporel toutes les quatre semaines. Le traitement comporte un total de six injections. On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de l'administration de plus de six injections de XOFIGO.

Le volume de solution à administrer doit être calculé en fonction des facteurs suivants :

- poids corporel du patient (kg)
- dose (55 kBq [1,49 microcurie] par kilogramme de poids corporel)
- concentration de la radioactivité du produit (1 100 kBq/mL; 29,7 microcuries/mL) à la date de référence qui figure sur l'étiquette du flacon et du contenant de plomb
- le facteur de correction pour la désintégration physique du radium 223 (voir [Tableau 3](#)).

Le volume total de solution à administrer au patient est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Volume à administrer (mL)} = \frac{\text{Poids corporel en kg} \times 55 \text{ kBq/kg de poids corporel}}{\text{Facteur de correction pour la désintégration} \times 1\ 100 \text{ kBq/mL}}$$

ou

$$\text{Volume à administrer (mL)} = \frac{\text{Poids corporel en kg} \times 1,49 \text{ microcurie/kg de poids corporel}}{\text{Facteur de correction pour la désintégration} \times 29,7 \text{ microcuries/mL}}$$

**Tableau 3 – Facteur de correction pour la désintégration**

<b>Jours en fonction de la date de référence</b>	<b>Facteur</b>	<b>Jours en fonction de la date de référence</b>	<b>Facteur</b>
-14	2,296	0	0,982
-13	2,161	1	0,925
-12	2,034	2	0,870
-11	1,914	3	0,819
-10	1,802	4	0,771
-9	1,696	5	0,725
-8	1,596	6	0,683
-7	1,502	7	0,643
-6	1,414	8	0,605
-5	1,330	9	0,569
-4	1,252	10	0,536
-3	1,178	11	0,504
-2	1,109	12	0,475
-1	1,044	13	0,447
		14	0,420

Le tableau du facteur de correction pour la désintégration est fondé sur 12 heures, heure normale du Centre (HNC). On détermine le facteur à utiliser en fonction du nombre de jours avant ou après la date de référence. Le tableau donne un facteur qui permet d'effectuer une correction pour tenir compte de la différence de sept heures entre 12 h, heure de l'Europe centrale (HEC), au lieu de fabrication et 12 h, HNC (États-Unis), fuseau horaire qui a sept heures d'avance sur l'HEC.

### ***Enfants (< 18 ans)***

L'innocuité et l'efficacité de XOFIGO chez les enfants n'ont pas été étudiées.

### ***Personnes âgées (≥ 65 ans)***

Aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire chez les personnes âgées.

### ***Insuffisance hépatique***

Aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Foie**).

### ***Insuffisance rénale***

Aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Rein**).

### **Administration**

La dose doit être mesurée au moyen d'un système convenable d'étalonnage de la radioactivité avant d'être administrée.

XOFIGO doit être administré par une injection intraveineuse lente (durant en général jusqu'à une minute).

On doit rincer la ligne ou canule intraveineuse avec une solution saline isotonique avant et après l'injection de XOFIGO. Pour de plus amples renseignements sur l'utilisation du produit, voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**.

Il faut examiner XOFIGO avant de l'administrer. XOFIGO étant une solution limpide et incolore, il ne faut pas l'administrer si la solution a changé de couleur ou si elle contient des particules, ni si le flacon est endommagé.

XOFIGO est une solution prête à l'emploi qui ne doit pas être diluée ni mélangée à une autre solution.

Le flacon est à usage unique.

## **DOSIMÉTRIE DU RAYONNEMENT**

La dose de rayonnement absorbée a été calculée au moyen des données de biodistribution clinique produites par l'imagerie planaire corps entier obtenue à partir de fenêtres d'énergie gamma du radium 223 (1,1 % des émissions sont des photons) chez cinq patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration. La méthode d'estimation de la dosimétrie pour les émetteurs de rayonnement alpha comme le chlorure de radium 223 est relativement récente et toujours en voie de développement. Les calculs des doses absorbées ont été effectués au moyen du logiciel OLINDA/EXM (*Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling*), qui est fondé sur l'algorithme MIRD, logiciel couramment utilisé et surtout destiné aux radionucléides émetteurs de rayonnement bêta et gamma établis<sup>6</sup>. Pour le radium 223, qui émet surtout un rayonnement alpha, on a formulé des hypothèses supplémentaires pour modifier le calcul de la dosimétrie en fonction de l'intestin, de la moelle rouge et de l'os/des cellules ostéogènes afin d'obtenir les meilleurs calculs possible de la dose absorbée<sup>7-10</sup>.

Les doses de rayonnement absorbées selon les calculs sont données au [Tableau 4](#). Les organes qui absorbent les plus fortes doses de rayonnement sont l'os (cellules ostéogènes), la moelle rouge, la paroi de la partie haute du gros intestin et la paroi de la partie basse du gros intestin. Selon les calculs, les doses absorbées par d'autres organes sont moindres. L'exposition au rayonnement chez un patient donné peut différer des valeurs qui figurent dans le tableau de dosimétrie en raison de caractéristiques comme le métabolisme de l'os sain ainsi que l'étendue et le siège des métastases osseuses.

La méthode actuelle de calcul de la dosimétrie pourrait surestimer la dose absorbée par la moelle rouge, peut-être en raison de la très petite portée des particules alpha émises, qui fait que seule une petite fraction du volume de la moelle est irradiée.

**Tableau 4 – Doses de rayonnement absorbées par divers organes selon les calculs<sup>a</sup>**

<b>ORGANE CIBLE</b>	<b>Émission alpha<sup>b</sup> (Gy/MBq)</b>	<b>Émission bêta (Gy/MBq)</b>	<b>Émission gamma (Gy/MBq)</b>	<b>Dose totale (Gy/MBq)</b>	<b>Dose totale (rad/mCi)</b>
Surrénales	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	0,44
Cerveau	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	0,37
Seins	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	0,18
Paroi de la vésicule biliaire	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	0,85
Paroi de la partie basse du gros intestin	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	171,88
Paroi de l'intestin grêle	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	26,87
Paroi de l'estomac	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	0,51
Paroi de la partie haute du gros intestin	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	119,58
Paroi du cœur	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	6,40
Reins	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	11,86
Foie	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	11,01
Poumons	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	4,47
Muscle	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	0,44
Ovaires	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	1,80
Pancréas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	0,41
Moelle rouge	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	513,51
Cellules ostéogènes	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	4262,60
Peau	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	0,27
Rate	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	0,33
Testicules	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	0,31
Thymus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	0,21
Thyroïde	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	0,27
Paroi de la vessie	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	14,90
Utérus	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	0,94
Corps entier	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	85,56

a Le tableau ne donne pas de valeur pour la dose efficace, parce qu'une controverse entoure toujours la valeur du facteur de pondération du rayonnement pour les particules  $\alpha$ , qui varie de 1 à 20 (20 étant la valeur la plus prudente), et parce que la dose efficace est d'une utilité limitée pour l'évaluation de l'exposition des patients.

b Comme la plupart des tissus mous n'ont pas absorbé le radium 223, la contribution de l'émission alpha à la dose totale pour l'organe a été fixée à zéro pour ces organes.

Les données de biodistribution provenant d'un patient porteur de métastases osseuses diffuses chez qui le séjour dans les os était significativement plus long ont été exclues du calcul final de la dosimétrie.

## **SURDOSAGE**

Il n'y a pas eu de cas d'administration accidentelle d'une dose excessive de XOFIGO (chlorure de radium 223) au cours des études cliniques. Il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage accidentel, on doit prendre des mesures d'appoint générales et être à l'affût des signes possibles de toxicité hématologique et gastro-intestinale. Au cours d'un essai clinique de phase I mené auprès de patients atteints de cancer et porteurs de métastases osseuses, des doses uniques de XOFIGO de jusqu'à 276 kBq (7,46 microcuries) par kilogramme de poids corporel n'ont pas produit d'effets toxiques limitant la dose.

Pour la prise en charge des cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

Le chlorure de radium 223 est un produit radiopharmaceutique thérapeutique émetteur de particules alpha<sup>11</sup>. La fraction active est un isotope, soit le radium 223 (sous forme de chlorure de radium 223), qui a un effet semblable à celui du calcium et cible de façon sélective les os, en particulier les régions où des métastases sont présentes, en formant des complexes avec l'hydroxyapatite, un minéral osseux<sup>12, 13</sup>. En raison du transfert d'énergie linéaire plus élevé des particules alpha (80 keV/micromètre), les cassures double brin de l'ADN sont plus fréquentes dans les cellules voisines de la tumeur et du micro-environnement osseux, tels que les ostéoblastes et ostéoclastes, qui favorisent la croissance tumorale, ce qui produit un effet anti-tumoral localisé sur les métastases osseuses<sup>14-18</sup>. Comme la portée des particules alpha émises par le radium 223 est de moins de 100 micromètres (moins de dix diamètres cellulaires)<sup>14</sup>, les lésions des tissus sains avoisinants sont réduites au minimum<sup>19</sup>.

### **Pharmacodynamique**

Au cours d'une étude de phase II menée auprès de 33 patients traités par quatre injections de 55 kBq/kg de XOFIGO et de 31 patients ayant reçu un placebo, il y a eu une différence significative en faveur des patients traités par le chlorure de radium 223 (XOFIGO) quatre semaines après la dernière injection par rapport au début de l'étude pour ce qui est des marqueurs sériques du métabolisme osseux. Les marqueurs de la formation osseuse étudiés ont été les phosphatases alcalines osseuses, les phosphatases alcalines osseuses totales et le propeptide N-terminal du procollagène de type I. Les marqueurs de la résorption osseuse étudiés ont été le télopeptide C-terminal réticulant du collagène de type I/télopeptide C-terminal sérique réticulé du collagène de type I, et le télopeptide C-terminal réticulé du collagène de type I<sup>20</sup>.

### **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique du chlorure de radium 223 dans le sang a été linéaire pour ce qui est de la proportionnalité à la dose et de l'absence de dépendance temporelle dans la gamme de doses évaluée (51 à 276 kBq [1,38 to 7,46 microcuries] par kilogramme de poids corporel).

### ***Absorption***

Le chlorure de radium 223 étant administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100 %.

### ***Distribution***

Après son administration par voie intraveineuse, le chlorure de radium 223 est rapidement éliminé du sang et absorbé surtout par l'os et les métastases osseuses ou éliminé par voie intestinale.

Quinze minutes après l'injection, environ 20 % de l'activité injectée était toujours présente dans le sang. Au bout de quatre heures, environ 4 % de l'activité injectée était toujours présente dans le sang, pourcentage qui était inférieur à 1 % 24 heures après l'injection. Le volume de distribution a été supérieur au volume sanguin, ce qui témoigne d'une distribution dans des compartiments périphériques.

Dix minutes après l'injection, une activité était observée dans l'os et dans l'intestin. Quatre heures après l'injection, l'activité allait de 44 à 77 % dans l'os et de 19 à 69 % dans l'intestin.

Quatre heures après l'injection, on n'a pas observé d'absorption significative par d'autres organes, tels que le cœur, le foie, le rein, la vessie et la rate.

### ***Métabolisme***

Le radium 223 est un isotope qui se désintègre et n'est pas métabolisé.

### ***Élimination***

La voie fécale est la principale voie d'élimination de l'organisme. Quarante-huit heures après l'injection, l'élimination fécale cumulative était d'environ 13 %, variant de 0 à 34 %. Environ 5 % de la dose est éliminée par voie urinaire et, selon les données d'imagerie, il ne semble pas y avoir d'élimination hépato-biliaire.

Les mesures corps entier faites sept jours après l'injection (après correction pour la désintégration) indiquent que la proportion médiane de l'activité administrée qui avait été éliminée de l'organisme était de 76 %.

La vitesse d'élimination du chlorure de radium 223 par le tractus gastro-intestinal dépend de la vitesse du transit intestinal, qui varie beaucoup d'une personne à l'autre, le nombre normal de selles allant d'une par jour à une par semaine. Chez les patients dont le transit intestinal est plus lent, l'exposition de l'intestin au rayonnement pourrait être plus grande, mais on ignore si cela a une portée clinique.

### **Populations et affections particulières**

L'innocuité et l'efficacité de XOFIGO chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

### ***Insuffisance hépatique***

On n'a pas mené d'études pharmacocinétiques auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique. Toutefois, comme le radium 223 est un isotope non métabolisé et comme il n'y a pas

d'élimination hépato-biliaire selon les données d'imagerie, on ne croit pas que l'insuffisance hépatique modifie la pharmacocinétique du chlorure de radium 223 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie**).

### ***Insuffisance rénale***

On n'a pas mené d'études pharmacocinétiques auprès de patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, comme l'élimination urinaire est minime et comme la voie fécale est la principale voie d'élimination, on ne croit pas que l'insuffisance rénale modifie la pharmacocinétique du chlorure de radium 223 (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie**).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

XOFIGO (chlorure de radium 223) doit être conservé conformément aux règlements de la Commission canadienne de sûreté nucléaire sur les matières radioactives. Conserver à température ambiante (moins de 40 °C). Laisser XOFIGO dans son contenant d'origine ou le ranger dans un contenant blindé équivalent.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

XOFIGO (chlorure de radium 223, un produit pharmaceutique émetteur de particules alpha) ne doit être reçu, utilisé et administré que par des personnes autorisées à manipuler les produits radiopharmaceutiques dans les milieux cliniques désignés. La réception, l'entreposage, l'utilisation, le transport et l'élimination de XOFIGO sont assujettis aux règlements et/ou aux autorisations appropriées des organismes officiels compétents.

L'utilisateur doit manipuler XOFIGO d'une façon qui satisfait aux exigences tant de la sécurité radiologique que de la qualité des produits pharmaceutiques. Il doit respecter les règles de l'asepsie.

Le rayonnement gamma associé à la dégradation du radium 223 et de ses produits de filiation permet de mesurer la radioactivité de XOFIGO et de détecter toute contamination avec les appareils standard.

L'administration de XOFIGO comporte pour le personnel médical, les fournisseurs de soins et les personnes résidant avec le patient des risques d'exposition au rayonnement ou de contamination par contact avec des liquides organiques tels que l'urine, les fèces ou les vomissures du patient. Par conséquent, conformément aux règlements nationaux et locaux, on doit prendre des mesures de protection contre le rayonnement. Bien que le radium 223 soit surtout un émetteur de particules alpha, un rayonnement gamma et bêta est associé à la désintégration du radium 223 et de ses isotopes de filiation radioactifs. L'exposition au rayonnement externe associée à la manutention des doses à administrer aux patients est beaucoup plus faible avec XOFIGO qu'avec d'autres produits radiopharmaceutiques utilisés à des fins thérapeutiques, car la radioactivité administrée est en général inférieure à 8 MBq (216 microcuries). Toutefois, conformément au principe ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*, soit niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre), pour réduire au minimum l'exposition au rayonnement, on recommande de passer le moins de temps possible dans les zones de rayonnement, de se tenir le plus loin possible des sources de rayonnement et d'utiliser un blindage adéquat.

Toute solution restante et tous les matériaux utilisés pour la préparation et l'administration de XOFIGO doivent être traités comme des déchets radioactifs et être éliminés conformément aux règlements canadiens.

### ***Manutention du médicament***

Suivre les méthodes de travail normales pour la manutention des produits radiopharmaceutiques et prendre les précautions universelles, dont le port de gants et d'une blouse de protection, pour éviter la contamination par le sang et les liquides organiques. En cas de contact avec la peau et les yeux, rincer à grande eau sur-le-champ. Si XOFIGO est accidentellement répandu, communiquer sans tarder avec le responsable de la radioprotection de l'établissement pour qu'il puisse commencer à prendre les mesures nécessaires et amorcer la procédure de décontamination.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

XOFIGO (chlorure de radium 223) est une solution injectable isotonique, limpide, incolore et stérile dont le pH est d'entre 6,0 et 8,0. À la date de référence, un millilitre de solution contient 1 100 kBq (29,7 microcuries) de chlorure de radium 223, ce qui correspond à 0,58 ng de radium 223. Le radium est présent dans la solution sous forme d'ion libre. Les ingrédients non médicinaux sont l'acide chlorhydrique, le chlorure de sodium, le citrate de sodium et l'eau pour préparations injectables.

Un flacon contient 6 mL de solution (6,6 MBq [178 microcuries) de chlorure de radium 223 à la date de référence).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

<b>Nom propre :</b>	chlorure de radium 223
<b>Nom chimique :</b>	chlorure de radium 223
<b>Formule moléculaire :</b>	$^{223}\text{RaCl}_2$
<b>Poids moléculaire :</b>	293,9 g/mol
<b>Formule développée :</b>	La fraction active du chlorure de radium 223 est le cation bivalent du radium 223, $^{223}\text{Ra}^{2+}$ .
<b>Propriétés physicochimiques :</b>	Le médicament est une solution aqueuse radioactive, limpide et incolore dont le pH est de 6,0 à 7,0. En raison de ses propriétés radioactives et de la très petite quantité de chlorure de radium 223 présente dans la solution médicamenteuse, on n'a pas mené d'expérience sur la solubilité.

### ESSAIS CLINIQUES

#### Données démographiques et plan de l'essai

L'innocuité et l'efficacité cliniques de XOFIGO (chlorure de radium 223) ont été évaluées au cours d'une étude multicentrique de phase III à double insu, randomisée, à doses multiples et contrôlée par placebo (ALSYMPCA) menée auprès de patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et porteurs de métastases osseuses symptomatiques. Les patients porteurs de métastases viscérales ou d'une tumeur maligne des ganglions lymphatiques de plus de 3 cm ne pouvaient participer à l'étude. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la survie globale (SG). Le délai de survenue du premier événement osseux symptomatique (EOS) – soit radiothérapie externe pour le soulagement de symptômes osseux, nouvelle fracture pathologique symptomatique, compression de la moelle épinière ou chirurgie orthopédique tumorale – était un des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité de l'étude. L'étude ne prévoyait pas d'évaluations radiographiques<sup>21</sup>.

Les patients ont été stratifiés en fonction du taux de phosphatases alcalines, de la prise de bisphosphonates et de l'exposition antérieure au docétaxel au début de l'étude.

Ne pouvaient participer à l'étude les patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, porteurs de métastases viscérales, ayant déjà reçu une radiothérapie hémicorporelle ou présentant une compression de la moelle épinière non traitée (imminente ou avérée).

À la date butoir de l'analyse provisoire, un total de 809 patients avaient été randomisés dans un rapport de 2:1 pour recevoir soit XOFIGO à raison de 55 kBq (1,49 microcurie)/kg par voie

intraveineuse toutes les quatre semaines pendant six cycles (N = 541) en association aux soins optimaux, soit un placebo apparié en association aux soins optimaux (N = 268). Les soins optimaux comprenaient, par exemple, la radiothérapie externe locale et l'administration de bisphosphonates, de corticostéroïdes, d'antiandrogènes, d'œstrogènes, d'estramustine ou de kétoconazole.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie au départ (population de l'analyse provisoire) étaient comparables dans le groupe traité par XOFIGO et dans le groupe placebo. Dans les groupes traités réunis, elles étaient comme suit :

- âge médian des patients : 71 ans (fourchette : 44 à 94 ans)
- distribution en fonction de la race : 94 % de Blancs, 4 % d'Asiatiques, 2 % de Noirs et moins de < 1 % d'autres races
- chez 86 % des patients inscrits, l'indice de performance ECOG était de 0 ou 1
- 41 % des patients avaient déjà pris des bisphosphonates
- 58 % des patients avaient déjà reçu le docétaxel
- 42 % des patients n'avaient jamais reçu de docétaxel parce qu'ils avaient été jugés inadmissibles au traitement ou l'avaient refusé
- 54 % des patients prenaient un analgésique opiacé contre la douleur liée au cancer et 44 % prenaient un analgésique non opiacé
- de 6 à 20 métastases osseuses chez 45 % des patients, et plus de 20 métastases ou aspect de superscan métastatique chez 40 % des patients (85 % des patients présentaient au moins 6 lésions selon la scintigraphie osseuse).

Pendant la période de traitement, 83 % des patients traités par XOFIGO (82 % de ceux du groupe placebo) ont aussi pris un agoniste de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) et 21 % des patients traités par XOFIGO (34 % de ceux du groupe placebo) ont aussi pris un antiandrogène.

### **Résultats de l'essai**

L'analyse provisoire a révélé que la survie globale était significativement plus longue chez les patients traités par XOFIGO en association aux soins optimaux que chez les patients recevant le placebo en association aux soins optimaux (voir [Tableau 5](#)). L'analyse descriptive actualisée, faite avant le passage du placebo à XOFIGO et qui portait sur 214 événements de plus, a donné des résultats semblables. Selon les deux analyses, il y avait une réduction de 30,5 % du risque de décès selon les rapports des risques instantanés (p. ex. RRI de l'analyse provisoire de 0,695; IC de 95 % : 0,552, 0,875).

**Tableau 5 – Résultats de l'étude ALSYMPCA menée auprès de patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration et porteurs de métastases osseuses**

<b>Paramètres d'évaluation de l'efficacité</b>	<b>XOFIGO</b>	<b>Placebo</b>
<b>Analyse provisoire</b>	N = 541	N = 268
Nombre de décès (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9%)
Patients censurés (%)	350 (64,7 %)	145 (54,1%)
Survie globale médiane (mois) (IC de 95 %) <sup>a</sup>	14,0 (12,1 à 15,8)	11,2 (9,0 à 13,2)
Valeur p <sup>b</sup> (bilatérale)		0,00185
RRI <sup>c</sup> (IC de 99,725 %) <sup>d</sup>		0,695 (0,489 à 0,988)
<b>Analyse actualisée</b>	N = 614	N = 307
Nombre de décès (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5%)
Patients censurés (%)	281 (45,8 %)	112 (36,5%)
Survie globale médiane (mois) (IC de 95 %)	14,9 (13,9 à 16,1)	11,3 (10,4 à 12,8)
RRI <sup>c</sup> (IC de 95 %)		0,695 (0,581 à 0,832)

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés (XOFIGO par rapport au placebo)

a La durée de la survie est le nombre de mois entre la date de la randomisation et la date du décès toutes causes confondues. Les sujets qui n'étaient pas morts au moment de l'analyse ont été censurés à la dernière date à laquelle on savait qu'ils étaient vivants ou on les a perdus de vue.

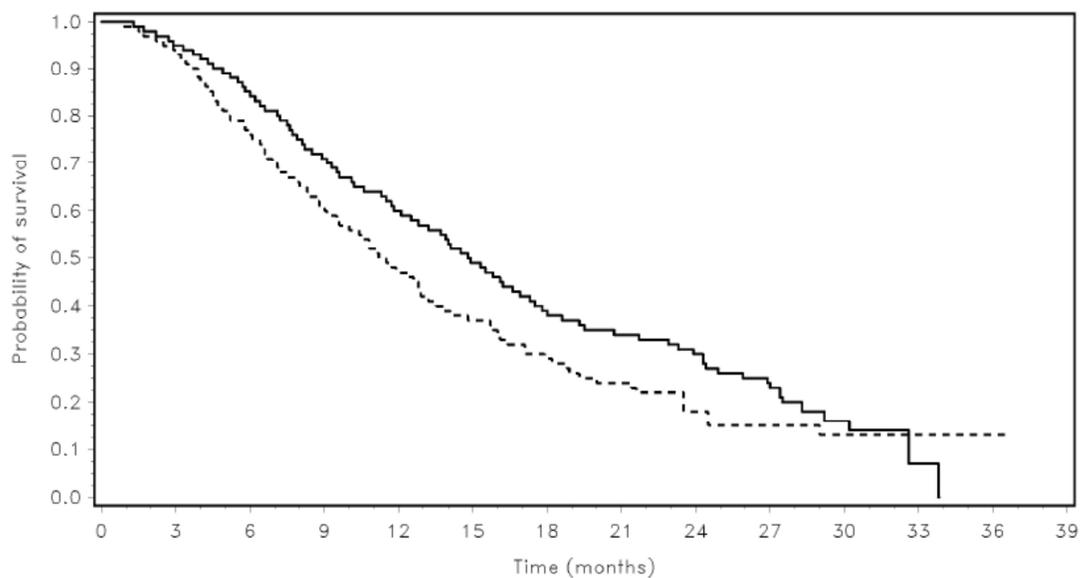
b La valeur p est issue d'un test de Mantel-Haenzel stratifié en fonction du taux de phosphatases alcalines totales, du traitement par un bisphosphonate au départ et du traitement antérieur par le docétaxel.

c Un RRI < 1 favorise XOFIGO. Le RRI est issu d'un modèle des hasards proportionnels de Cox ajusté en fonction du taux de phosphatases alcalines totales, du traitement par un bisphosphonate au départ et du traitement antérieur par le docétaxel.

d L'IC de 99,725 % est fondé sur le niveau de signification bilatéral de 0,00275 utilisé pour l'analyse provisoire.

La [Figure 1](#) présente les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale selon les résultats actualisés sur la survie.

**Figure 1 – Courbes de survie globale de Kaplan-Meier (analyse actualisée)**



	Number of patients at risk														
Treatment	Xofigo							Placebo							
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	
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	

### ***Analyse de la survie des sous-groupes***

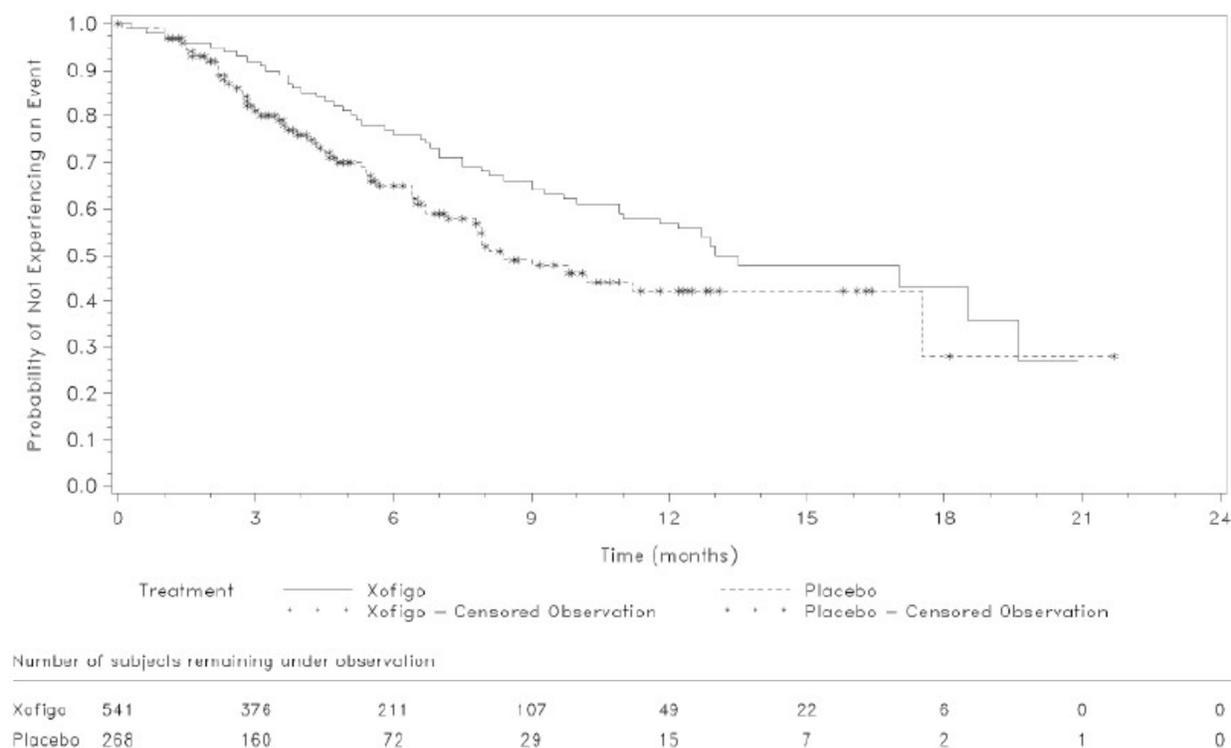
L'analyse de la survie dans les sous-groupes a révélé que le traitement par XOFIGO prolongeait systématiquement la survie, indépendamment du taux de phosphatases alcalines (PA) totales et que les patients prenant un bisphosphonate ou non au départ, ou aient déjà reçu le docétaxel ou non (les trois variables binaires utilisées pour la stratification).

Il y a eu une amélioration pour ce qui est du critère d'évaluation secondaire, soit la réponse confirmée des PA totales, dans le groupe traité par XOFIGO par rapport au groupe placebo. Après douze semaines, à partir d'une analyse qui permettait de tenir compte, au moyen de la méthode du report de la dernière observation (RDO), des sujets pour lesquels on n'avait pas toutes les données sur le taux de PA, il y avait une réponse confirmée des PA totales (définie comme une réduction d'au moins 30 % des taux sanguins par rapport à la valeur de départ confirmée par un deuxième dosage des PA totales après quatre semaines ou plus) chez 176 patients sur 541 (32,5 %) dans le groupe traité par XOFIGO et quatre patients sur 268 (1,5 %) dans le groupe placebo.

Tout comme les résultats relatifs à la survie, ceux relatifs au délai de survenue du premier EOS (soit radiothérapie externe pour le soulagement de la douleur, fracture pathologique, compression de la moelle épinière ou chirurgie orthopédique tumorale) ont aussi été en faveur de XOFIGO. La radiothérapie externe de métastases osseuses représentait la majorité des cas d'EOS. Selon

une analyse ultérieure du délai de survenue du premier EOS (pour laquelle les décès étaient considérés comme des événements) corroborant les résultats relatifs à la SG, le rapport des risques instantanés était de 0,657 et favorisait XOFIGO.

**Figure 2 – Courbe de Kaplan-Meier des événements osseux symptomatiques (analyse provisoire)**



### ***Utilisation subséquente/concomitante de médicaments cytotoxiques***

L'innocuité et l'efficacité de l'administration concomitante de la chimiothérapie et de XOFIGO n'ont pas été déterminées. Au cours de l'étude ALSYMPCA, 93 patients (16 %) traités par XOFIGO et 54 patients du groupe placebo (18 %) ont reçu une chimiothérapie cytotoxique à divers moments après le dernier traitement. Les effets myélodépressifs pourraient être additifs (voir [PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ – INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie chez l'humain**

Les données pharmacocinétiques, de biodistribution et de dosimétrie proviennent de trois études de phase I. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues auprès de 25 patients recevant des doses de 51 à 276 kBq (1,38 à 7,46 microcuries)/kg. Des données pharmacocinétiques, de biodistribution et de dosimétrie ont été obtenues auprès de six patients ayant reçu une dose de 110 kBq (2,97 microcuries)/kg deux fois, à six semaines d'intervalle, et de dix patients ayant reçu une dose de 55 (1,49 microcurie), 110 (2,97 microcuries) ou 221 kBq (5,97 microcuries)/kg.

## TOXICOLOGIE

Le profil d'innocuité non clinique global est attribué à la toxicité radiobiologique. La dose clinique chez l'humain, soit 55 kBq/kg, n'a pas produit de signes d'effets toxiques inattendus ou indésirables qui empêcheraient l'utilisation du chlorure de radium 223 chez les patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration qui sont porteurs de métastases osseuses.

Le programme de toxicologie non clinique visait à caractériser le profil toxicologique du chlorure de radium 223 en vue d'appuyer la réalisation d'essais cliniques sur jusqu'à six mois de traitement par un schéma posologique comportant une injection intraveineuse toutes les quatre semaines pendant six cycles. Des études de toxicité à doses répétées ont été menées sur l'administration du chlorure de radium 223 selon le même schéma posologique (une injection toutes les quatre semaines).

Le **Tableau 6** présente la portée du programme de toxicologie et du programme de pharmacologie de l'innocuité sur le chlorure de radium 223.

**Tableau 6 – Programme de toxicologie et de pharmacologie de l'innocuité**

Type d'étude, schéma posologique et durée	Sujets (espèce, souche, nombre/sexe/groupe)	Voie d'administration	Doses
Toxicité à dose unique + 29 jours après l'administration; biodistribution	Souris, BALB/c 8/sexe/groupe	Intraveineuse	Étude préliminaire de détermination posologique : 1 381, 2 072, 2 418, 2 762 kBq/kg
	6 mâles		Étude de biodistribution : 1 381 kBq/kg
	20/sexe/groupe		Étude principale : 0, 1 381, 2 762, 4 144 kBq/kg
Toxicité à dose unique + 29 jours après l'administration; biodistribution	Rat, Wistar 2/sexe/groupe	Intraveineuse	Étude préliminaire : 1 390, 2 433, 3 475, 4 170 kBq/kg
	5/sexe/groupe		Étude de biodistribution : 1 390 kBq/kg
			Étude principale : 0, 1 135, 2 270, 3 404 kBq/kg
Toxicité à dose unique + 30 jours après l'administration; biodistribution	Chien, Beagle 2/sexe/groupe	Intraveineuse	0, 55, 166, 497 kBq/kg
Dose unique et doses répétées (une fois toutes les 4 semaines) x 4 + 12 mois après l'administration	Rat, Wistar 8/sexe/groupe	Intraveineuse	Étude à dose unique : 0, 22, 88, 359, 1 436 kBq/kg
			Étude à doses répétées : 0, 22, 359, 718 kBq/kg

**Tableau 6 – Programme de toxicologie et de pharmacologie de l'innocuité**

<b>Type d'étude, schéma posologique et durée</b>	<b>Sujets (espèce, souche, nombre/sexe/groupe)</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses</b>
Toxicité à doses répétées : une fois par mois pendant 12 mois + 4 semaines après l'administration	Rat, Wistar 12/sexe/groupe	Intraveineuse	0, 28, 55, 110 kBq/kg
Toxicité à doses répétées : une fois par mois pendant 6 mois + environ 35 jours après l'administration; biodistribution	Chien, Beagle 2/sexe/groupe témoin 4/sexe/groupe traité	Intraveineuse	0, 55 kBq/kg
Pharmacologie de l'innocuité : effets d'une dose unique sur le système nerveux central	Rat, Sprague-Dawley 8 mâles/groupe	Intraveineuse	0, 55, 276, 1 100 kBq/kg
Pharmacologie de l'innocuité : effets d'une dose unique sur l'appareil respiratoire	Rat, Sprague-Dawley 10 mâles/groupe	Intraveineuse	0, 55, 276, 1 100 kBq/kg
Pharmacologie de l'innocuité : effets sur l'appareil cardiovasculaire	Chien, Beagle, télémétrie sur des animaux conscients; 4 mâles par étude avec plan croisé en carré latin équilibré	Intraveineuse	0, 55, 166, 497 kBq/kg

### **Toxicité systémique**

La dose fortement toxique de chlorure de radium 223 chez 10 % des animaux après une seule administration a été d'environ 40 (rat) à 50 (souris) fois, selon le poids vif, la dose clinique recommandée chez l'humain de 55 kBq/kg.

Au cours des études de toxicité à dose unique et à doses répétées menées chez le rat, on a surtout observé une réduction de la prise de poids, des modifications des paramètres hématologiques (réduction du nombre de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, de polynucléaires éosinophiles, de polynucléaires basophiles, de lymphocytes, de monocytes et d'érythrocytes, réduction des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, augmentation du taux moyen d'hémoglobine cellulaire et du volume cellulaire moyen, augmentation compensatoire du nombre de réticulocytes, réduction du nombre de plaquettes, baisse du temps de prothrombine et réduction du taux de fibrinogène), une réduction des taux sériques de phosphatases alcalines et des anomalies microscopiques de la moelle osseuse (déplétion des cellules hématopoïétiques, fibrose), de la rate (hématopoïèse extra-médullaire secondaire) et des os (déplétion des ostéocytes, des ostéoblastes et des ostéoclastes, lésions fibro-osseuses,

perturbation/désorganisation du cartilage de conjugaison/de croissance). Ces constatations étaient liées à l'altération de l'hématopoïèse produite par le rayonnement et à une réduction de l'ostéogenèse, et ont été observées, sauf pour la réduction du poids, à partir de doses de 22 à 88 kBq (0,59 à 2,38 microcuries) par kilogramme de poids vif.

Chez le chien, on a observé des modifications des paramètres hématologiques (réduction du nombre de leucocytes, de lymphocytes, de monocytes, de granulocytes, de plaquettes et d'érythrocytes) à partir de la plus faible dose, soit 55 kBq/kg, dose clinique recommandée. Une myélotoxicité limitant la dose (réduction liée à la dose de la richesse en cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse et du pourcentage de moelle osseuse correspondant aux modifications observées de la numération globulaire) a été observée chez le chien après l'administration d'une seule dose de 497 kBq (13,43 microcuries) de chlorure de radium 223 par kilogramme de poids vif (neuf fois la dose clinique recommandée).

On a observé un décollement de la rétine chez le chien après l'injection d'une seule dose de 166 et 497 kBq (4,49 et 13,43 microcuries) par kilogramme de poids vif (trois et neuf fois la dose clinique recommandée), mais pas après l'administration répétée de la dose clinique recommandée, soit 55 kBq (1,49 microcurie) par kilogramme de corporel une fois toutes les quatre semaines pendant six mois. Le radium est en particulier absorbé par le tapis choroïdien de l'œil du chien<sup>22, 23</sup>. Comme il n'y a pas de tapis choroïdien chez l'humain, on ne connaît pas la portée clinique de cette constatation. Aucun cas de décollement de la rétine n'a été signalé au cours des essais cliniques.

On n'a pas observé de modifications histologiques dans les organes intervenant dans l'élimination du chlorure de radium 223.

Des ostéosarcomes, effets connus des radionucléides à tropisme osseux, ont été observés à des doses cliniquement pertinentes chez le rat de sept à douze mois après le début du traitement. On n'a pas observé d'ostéosarcomes au cours des études sur le chien. Aucun cas d'ostéosarcome n'a été signalé au cours des études cliniques sur le chlorure de radium 223. On ignore pour l'instant s'il y a un risque d'ostéosarcomes chez les patients exposés au radium 223<sup>24-26</sup>. Des modifications néoplasiques autres que des ostéosarcomes ont aussi été signalées au cours des études de toxicité à long terme (12 à 15 mois) sur le rat. En raison de son mode d'action, le chlorure de radium 223, comme la radiothérapie classique et d'autres produits radiothérapeutiques, pourrait causer des tumeurs malignes secondaires (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES – Tumeurs malignes secondaires**)<sup>27</sup>.

### **Génotoxicité/carcinogénicité**

On n'a pas mené d'études sur le pouvoir mutagène et carcinogène du chlorure de radium 223.

### **Toxicologie de la reproduction**

Aucune étude n'a été menée sur la toxicité pour la reproduction et le développement. Comme le radium 223 se lie à l'os, le risque d'effets indésirables sur les gonades de patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration est très faible, mais ne peut être exclu (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction sexuelle/reproduction**).

### **Pharmacologie de l'innocuité**

On n'a pas observé d'effets importants sur les systèmes organiques vitaux, soit l'appareil cardiovasculaire chez le chien et l'appareil respiratoire et le système nerveux central chez le rat, après l'administration d'une seule dose de 497 à 1 100 kBq (13,43 à 29,7 microcuries) par kilogramme de poids vif (9 [chien] à 20 [rat] fois la dose clinique recommandée).

## RÉFÉRENCES

1. Colyer RA. Surgical stabilization of pathological neoplastic fractures. *Curr Probl Cancer*. 1986 Mar;10(3):117-68.
2. Heller CG, Clermont Y. Spermatogenesis in man: an estimate of its duration. *Science*. 1963 Apr 12;140(3563):184-6.
3. Howell RW, Goddu SM, Narra VR, Fisher DR, Schenter RE, Rao DV. Radiotoxicity of gadolinium-148 and radium-223 in mouse testes: relative biological effectiveness of alpha-particle emitters in vivo. *Radiat Res*. 1997 Mar;147(3):342-8.
4. Hahn EW, Feingold SM, Simpson L, Batata M. Recovery from aspermia induced by low-dose radiation in seminoma patients. *Cancer*. 1982 Jul 15;50(2):337-40.
5. Nekolla EA, Kreisheimer M, Kellerer AM, Kuse-Isingschulte M, Gossner W, Spiess H. Induction of malignant bone tumors in radium-224 patients: risk estimates based on the improved dosimetry. *Radiat Res*. 2000 Jan;153(1):93-103.
6. Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med*. 2005 Jun;46(6):1023-7.
7. Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med*. 2009 Mar;50(3):477-84.
8. Hobbs RF, Song H, Huso DL, Sundel MH, Sgouros G. A nephron-based model of the kidneys for macro-to-micro alpha-particle dosimetry. *Phys Med Biol*. 2012 Jul 7;57(13):4403-24.
9. Hobbs RF, Song H, Watchman CJ, Bolch WE, Aksnes AK, Ramdahl T, et al. A bone marrow toxicity model for (2)(2)(3)Ra alpha-emitter radiopharmaceutical therapy. *Phys Med Biol*. 2012 May 21;57(10):3207-22.
10. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, Palm S, Allen BJ, Fisher DR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2010 Feb;51(2):311-28.
11. Brechbiel MW. Targeted alpha-therapy: past, present, future? *Dalton Trans*. 2007 Nov 21(43):4918-28.
12. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6250s-7s.
13. Henriksen G, Fisher DR, Roeske JC, Bruland OS, Larsen RH. Targeting of osseous sites with alpha-emitting 223Ra: comparison with the beta-emitter 89Sr in mice. *J Nucl Med*. 2003 Feb;44(2):252-9.
14. Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:4S-12S.
15. Ritter MA, Cleaver JE, Tobias CA. High-LET radiations induce a large proportion of non-rejoining DNA breaks. *Nature*. 1977 Apr 14;266(5603):653-5.

16. Sgouros G. Alpha-particles for targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008 Sep;60(12):1402-6.
17. Hall EJ. *Radiobiology for the Radiologist.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1994.
18. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, Konkol YM, Morko JP, Peng Z, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 1;23(15):4335-46.
19. Larsen RH, Murud KM, Akabani G, Hoff P, Bruland OS, Zalutsky MR. 211At- and 131I-labeled bisphosphonates with high in vivo stability and bone accumulation. *J Nucl Med.* 1999 Jul;40(7):1197-203.
20. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol.* 2007 Jul;8(7):587-94.
21. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):213-23.
22. Lloyd RD, Miller SC, Taylor GN, Bruenger FW, Angus W, Jee WS. Comparison of internal emitter radiobiology in animals and humans. *Health Phys.* 1997 Jan;72(1):100-10.
23. Taylor GN, Lloyd RD, Miller SC, Muggenburg BA. Radium-induced eye melanomas in dogs. *Health Phys.* 2000 Aug;79(2):196-8.
24. Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, Le M, Auquier A, Mouriesse H, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991 Jul;21(2):361-7.
25. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer.* 2005 Aug 15;104(4):856-63.
26. Raabe OG. Concerning the health effects of internally deposited radionuclides. *Health Phys.* 2010 Mar;98(3):515-36.
27. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000 Jan 15;88(2):398-406.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

XOFIGO®

chlorure de radium 223

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de XOFIGO et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur XOFIGO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Emploi du médicament

XOFIGO est utilisé pour traiter le cancer avancé (résistant à la castration) de la prostate qui s'est propagé surtout aux os et qui cause des symptômes (p. ex. douleur).

#### Effet du médicament

XOFIGO est un produit radiopharmaceutique qui contient une petite quantité de radium 223, un isotope radioactif qui peut avoir un effet semblable à celui du calcium, un important constituant des os. XOFIGO agit là où le cancer s'est propagé dans les os et émet un rayonnement (particules alpha) qui tue les cellules tumorales, mais qui n'a pas d'effets majeurs sur les cellules saines.

#### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Le médecin vérifiera votre numération globulaire (nombre de globules sanguins) et, si elle est trop basse, vous ne recevrez pas XOFIGO.

#### Ingrédient médicinal

chlorure de radium 223

#### Ingrédients non médicinaux

Acide chlorhydrique, chlorure de sodium, citrate de sodium et eau pour préparations injectables

#### Présentation

XOFIGO est une solution injectable limpide et incolore.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les produits radiopharmaceutiques comme XOFIGO ne doivent être administrés que par des professionnels de la santé qui ont les qualifications voulues pour utiliser des substances réglementées radioactives chez l'humain.

AVANT de recevoir XOFIGO, adressez-vous à votre médecin dans les cas suivants :

- Vous souffrez de dépression de la moelle osseuse (réduction de la production de globules sanguins dans la moelle osseuse). Le cas échéant, le médecin vous traitera avec prudence. Il évaluera votre situation particulière au moyen d'analyses sanguines avant de vous administrer le médicament et pendant le traitement et, si les résultats de ces analyses sont trop bas, il pourrait décider de ne pas vous administrer le médicament ou d'en retarder l'administration.
- Vous présentez une compression non traitée de la moelle épinière (douleur dorsale intense qui irradie dans les jambes ou les bras) ou on croit qu'il est probable qu'une compression de la moelle épinière (qui peut être causée par une tumeur ou une autre lésion) est en train de s'installer chez vous. Le médecin vous administrera le traitement habituel de la compression de la moelle épinière avant d'amorcer ou de poursuivre le traitement par XOFIGO.
- Vous subissez une fracture. Le médecin stabilisera l'os fracturé avant d'amorcer ou de poursuivre le traitement par XOFIGO.
- Vous avez tendance à souffrir de constipation (défécation peu fréquente ou difficile); par exemple, s'il est normal pour vous de n'aller à la selle qu'une fois tous les quelques jours, dites-le à votre médecin.

Il n'est pas recommandé de recevoir XOFIGO si vous prenez déjà de l'abiratéron avec de la prednisone/prednisolone (des médicaments pour traiter le cancer de la prostate) en raison d'une possible augmentation du risque de fractures ou de décès. Si vous prenez déjà ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

XOFIGO peut réduire le nombre de globules blancs et de plaquettes. Avant d'amorcer le traitement et avant chaque traitement subséquent, le médecin effectuera des analyses sanguines. Sur la foi des résultats de ces tests, il décidera s'il peut amorcer ou poursuivre le traitement, ou s'il doit retarder ou abandonner le traitement.

Il n'y a pas de données sur l'administration de XOFIGO aux patients atteints de la maladie de Crohn (maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ou de colite ulcéreuse (inflammation chronique du côlon). Si vous

souffrez de l'une ou l'autre de ces maladies, ne manquez pas d'en informer votre médecin.

XOFIGO n'est pas destiné aux femmes et ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de l'être ni aux femmes qui allaitent.

Si vous avez des relations sexuelles, vous devez utiliser un condom pour empêcher l'échange de liquides organiques. Si votre partenaire pourrait tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant six mois après la fin du traitement.

Le rayonnement produit par XOFIGO peut léser les testicules, ce qui pourrait réduire votre fertilité. Veuillez discuter avec votre médecin des conséquences de cet effet chez vous, surtout si vous souhaitez avoir des enfants plus tard.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

On n'a pas mené d'études pour déterminer s'il y avait des interactions entre XOFIGO et d'autres produits médicinaux. On n'a pas de données sur l'administration de XOFIGO en même temps que la chimiothérapie (administration d'autres médicaments pour tuer les cellules cancéreuses). Quand XOFIGO et la chimiothérapie sont administrés en même temps, il peut y avoir une baisse plus marquée du nombre de globules sanguins et de plaquettes sanguines. Le médecin vérifiera votre numération globulaire (nombre de globules sanguins) pendant le traitement par XOFIGO.

Si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments, dont des médicaments sans ordonnance, dites-le à votre médecin.

Voir aussi AU SUJET DE CE MÉDICAMENT : Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament, et EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE.

### UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

XOFIGO doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'utilisation des produits radiopharmaceutiques.

Il existe des lois strictes sur l'utilisation, la manutention et l'élimination des produits comme XOFIGO. Le médicament ne doit être utilisé que dans des zones contrôlées particulières. Il ne doit être manutentionné et administré que par des personnes qui ont reçu la formation voulue et qui sont qualifiées pour l'utiliser en toute sécurité. Ces personnes verront à utiliser le produit en toute sécurité et vous expliqueront ce qu'elles font.

### Dose habituelle

La dose que vous recevez dépend de votre poids. Le médecin qui surveille l'administration du médicament calculera la dose de XOFIGO qui sera utilisée dans votre cas.

La dose de XOFIGO recommandée est de 55 kBq (kilobecquerels, unités employées pour exprimer la radioactivité) par kilogramme de poids corporel.

Aucune modification de la posologie n'est jugée nécessaire chez les personnes de 65 ans et plus ni chez celles qui ont une mauvaise fonction rénale ou hépatique.

Vous recevrez habituellement un total de six injections, à raison d'une injection dans une veine toutes les quatre semaines. Il n'y a pas de données sur plus de six cycles de traitement par XOFIGO.

XOFIGO est injecté lentement dans une veine au moyen d'une aiguille (ce qu'on appelle « injection intraveineuse »).

XOFIGO est principalement éliminé de l'organisme par voie intestinale (c'est-à-dire qu'il est éliminé dans les selles). Le médecin vous dira si vous devez prendre des précautions particulières après avoir reçu le médicament. Communiquez avec votre médecin si vous avez des questions ou en cas de trouble du transit intestinal, par exemple changement de la fréquence des selles ou constipation (défécation moins fréquente ou difficile).

Comme votre médecin voudra surveiller votre numération globulaire (nombre de globules sanguins), il est important que vous respectiez les rendez-vous fixés pour les prises de sang nécessaires.

Si vous présentez des signes de saignement ou d'infection, tels qu'ecchymoses (bleus) inhabituelles, saignement excessif après une petite coupure et fièvre, ou si vous semblez attraper beaucoup d'infections (rhume, grippe et autres), ne manquez pas de le signaler à votre médecin.

Vous devez boire beaucoup de liquides (eau, jus, etc.) pendant le traitement par XOFIGO, surtout si vous présentez des effets indésirables tels que diarrhée (selles molles et fréquentes) et vomissements, car ces effets peuvent entraîner une déshydratation (manque d'eau dans l'organisme); si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin.

Si vous avez la nausée (mal de cœur), si vous vomissez ou si vous avez la diarrhée, ne manquez pas de le signaler à votre médecin.

Il n'y a pas de restrictions particulières quant au contact entre un patient qui a reçu XOFIGO et d'autres personnes (il y a de telles restrictions avec certains autres types de produits radiopharmaceutiques). Observez de bonnes pratiques d'hygiène personnelle, notamment le lavage des mains, pendant le traitement par XOFIGO et pendant au moins une semaine après la dernière injection, afin de

réduire au minimum le risque d'exposition des membres du ménage ou des fournisseurs de soins au rayonnement provenant de liquides organiques (tels que vomissures et matières fécales). Vous devez dans la mesure du possible utiliser la toilette et tirer la chasse deux fois. On doit laver immédiatement et séparément les vêtements du patient qui sont souillés de matières fécales ou d'urine. Le professionnel de la santé prendra les précautions habituelles, comme porter des gants et une blouse de protection, pour éviter d'être exposé au rayonnement provenant de vos liquides organiques; ces précautions sont normales dans les circonstances et ne doivent pas vous inquiéter. Pour la manipulation de liquides organiques, le port de gants et le lavage des mains contribuent à prévenir l'exposition des professionnels de la santé à des doses de rayonnement.

### **Surdosage**

Il n'y a pas eu de cas d'administration accidentelle d'une dose excessive de XOFIGO au cours des études cliniques.

En cas de surdosage accidentel, votre médecin amorcera le traitement d'appoint voulu, vérifiera votre numération globulaire (nombre de globules sanguins) et sera à l'affût des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. diarrhée, nausée [mal de cœur] et vomissements).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de XOFIGO, veuillez vous adresser au médecin qui surveille l'administration de l'injection.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, XOFIGO peut avoir des effets secondaires chez certaines personnes. Les effets secondaires les plus graves survenus chez les patients traités par XOFIGO ont été les suivants :

- thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes sanguines)
- neutropénie (baisse du nombre d'un type particulier de globules blancs [polynucléaires neutrophiles]).

Votre médecin effectuera des analyses sanguines avant d'amorcer le traitement et avant chaque cycle de traitement pour vérifier le nombre de globules sanguins et de plaquettes. Il est important que vous respectiez les rendez-vous fixés pour les prises de sang nécessaires.

Communiquez sans tarder avec votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants, car ils peuvent témoigner d'une thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes sanguines) ou d'une neutropénie (baisse du nombre d'un type particulier de globules blancs) :

- ecchymoses (bleus) inhabituelles
- saignement excessif après une blessure
- fièvre

- tendance à attraper beaucoup d'infections.

Les effets secondaires les plus souvent observés chez les patients traités par XOFIGO (qui peuvent survenir chez plus d'une personne sur dix) sont diarrhée, nausée (mal de cœur), vomissements et thrombocytopénie (baisse du nombre de globules sanguins).

Les effets secondaires possibles donnés ci-dessous sont en ordre de probabilité de survenue.

**Effets secondaires très courants** (peuvent survenir chez plus d'une personne sur dix)

- Thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes sanguines)
- Diarrhée
- Vomissements
- Nausée (mal de cœur)

**Effets secondaires courants** (peuvent survenir chez jusqu'à une personne sur dix)

- Neutropénie (baisse du nombre d'un type particulier de globules blancs [polynucléaires neutrophiles])
- Pancytopenie (baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes)
- Leucopénie (baisse du nombre de globules blancs)
- Réactions au point d'injection (p. ex. érythème [rougeur de la peau], douleur et enflure)

**Effets secondaires peu courants** (peuvent survenir chez jusqu'à une personne sur cent)

- Lymphopénie (baisse du nombre d'un type particulier de globules blancs [lymphocytes])

XOFIGO contribue à l'exposition globale cumulative à long terme au rayonnement (soit la quantité de rayonnement provenant de sources diverses à laquelle une personne est typiquement exposée pendant une longue période). L'exposition cumulative à long terme au rayonnement peut accroître le risque d'autres cancers et d'anomalies héréditaires (héritées d'un parent) chez les enfants à venir. Il n'y a pas eu de cas de cancer causé par XOFIGO au cours des essais cliniques, mais la durée du suivi de ces essais, qui n'a pas dépassé trois ans, est courte compte tenu du fait que si un cancer survient, il faut probablement des années pour qu'il se développe ou soit décelé.

Signalez à votre médecin les effets secondaires que vous présentez, y compris ceux qui ne sont pas énumérés dans le présent dépliant.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou un pharmacien	
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas
<b>Courant</b>	Thrombocytopénie (ecchymoses [bleus] inhabituelles, saignement excessif après une blessure, fièvre, infections fréquentes)		✓
	Neutropénie (ecchymoses [bleus] inhabituelles, saignement excessif après une blessure, fièvre, infections fréquentes)		✓

*Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par XOFIGO, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Vous n'aurez pas à vous occuper du rangement du médicament, puisqu'il est conservé à l'hôpital ou à la clinique, et vous sera administré par le médecin ou un membre du personnel.

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous.

Rendez-vous sur le site : [www.santecanada.gc.ca/medeffect](http://www.santecanada.gc.ca/medeffect)

Composez sans frais le : 1-866-234-2345

Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :

sans frais par télécopieur au : 1-866-678-6789

par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffect<sup>MC</sup> Canada : [www.santecanada.gc.ca/medeffect](http://www.santecanada.gc.ca/medeffect).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à [canada.medinfo@bayer.com](mailto:canada.medinfo@bayer.com).

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec le fabricant au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique donnés ci-dessus.

Rédaction du feuillet :



Bayer Inc.  
2920 Matheson Boulevard East  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6  
Canada

Dernière révision : 1 août 2019

© 2019, Bayer Inc.

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

**Bayer**