

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofigo 1100 kBq/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

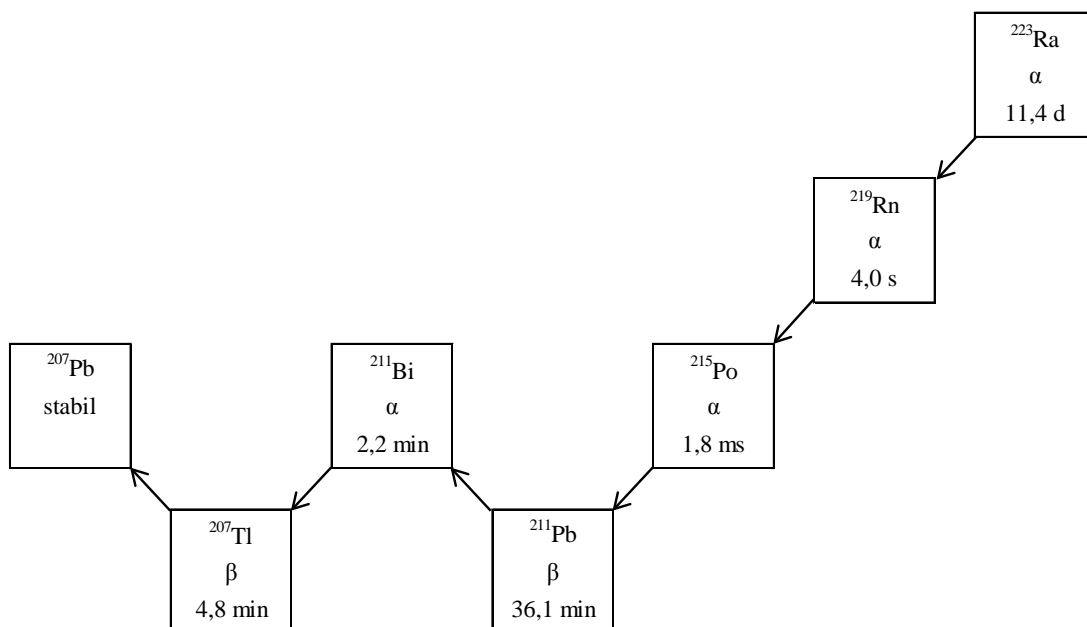
Jeder ml Lösung enthält 1100 kBq (^{223}Ra) Radiumchlorid (Radium-223-dichlorid, radium Ra 223 dichloride), entsprechend 0,58 ng Radium-223 am Referenzdatum. Das Radium liegt in der Lösung als freies Ion vor.

Jede Durchstechflasche enthält 6 ml Lösung (6,6 MBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum).

Radium-223 ist ein Alphastrahler und hat eine Halbwertszeit von 11,4 Tagen. Die spezifische Aktivität von Radium-223 beträgt 1,9 MBq/ng.

Der sechsstufige Zerfall von Radium-223 zu Blei-207 erfolgt über kurzlebige Tochternuklide und wird von einer Reihe an Alpha-, Beta- und Gammastrahlungen mit unterschiedlichen Energien und Emissionswahrscheinlichkeiten begleitet. Der von Radium-223 und dessen Tochternukliden als Alphateilchen abgegebene Energieanteil beträgt 95,3 % (Energiebereich von 5,0 – 7,5 MeV). Der als Betateilchen abgegebene Energieanteil beträgt 3,6 % (mittlere Energien von 0,445 MeV und 0,492 MeV), und der als Gammastrahlung abgegebene Energieanteil beträgt 1,1 % (Energiebereich von 0,01 – 1,27 MeV).

Abbildung 1: Zerfallsreihe von Radium-223 mit physikalischen Halbwertszeiten und Zerfallsart:



Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 0,194 mmol (entsprechend 4,5 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose isotonische Lösung mit einem pH zwischen 6,0 und 8,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xofigo wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich (siehe Abschnitt 6.6) und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden.

Dosierung

Das Behandlungsschema für Xofigo umfasst eine Aktivität von 55 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurden nicht untersucht.

Einzelheiten zur Berechnung des anzuwendenden Volumens, siehe Abschnitt 12.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten in der Phase-III-Studie festgestellt.

Bei älteren Patienten wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Da Radium-223 weder in der Leber abgebaut noch über die Galle ausgeschieden wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid beeinflusst.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Nierenfunktionsstörung

In der klinischen Phase-III-Studie wurden zwischen Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance [CLCR]: 50 bis 80 ml/min) und normaler Nierenfunktion keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet. Zu Patienten mit mäßig schwerer (CLCR: 30 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Zu Patienten mit schwerer (CLCR < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz liegen keine Daten vor. Da die Ausscheidung über den Urin jedoch nur minimal ist und der größte Teil der Elimination mit dem Stuhl erfolgt, ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid beeinflusst.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich gehalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Es gibt im Anwendungsgebiet Prostatakarzinom keinen relevanten Nutzen dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xofigo ist zur intravenösen Anwendung. Es muss langsam injiziert werden (im Allgemeinen bis zu 1 Minute).

Der intravenöse Zugang oder die Kanüle müssen vor und nach der Injektion von Xofigo mit einer isotonischen Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden.

Weitere Hinweise zur Anwendung des Arzneimittels, siehe Abschnitte 6.6 und 12.

4.3 Gegenanzeigen

Xofigo ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4.).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon oder mit Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation, wie z.B. Enzalutamid

Eine Zwischenanalyse einer klinischen Studie bei Chemotherapie-naiven Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Krankheitsprogression mit Knochenmetastasen zeigte eine erhöhte Inzidenz von Frakturen und Todesfällen bei Patienten, die Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab reduzierte die Inzidenz von Frakturen in beiden Behandlungsarmen.

Daher ist Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo in Kombination mit Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation, wie z.B. Enzalutamid, sind nicht nachgewiesen.

Knochenmarksuppression

Bei Patienten, die Xofigo erhielten, wurde von Knochenmarksuppression, insbesondere Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Deshalb ist zu Behandlungsbeginn und vor jeder Dosisgabe von Xofigo eine hämatologische Untersuchung der Patienten durchzuführen. Vor der ersten Anwendung sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$, die Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ und die Hämoglobinkonzentration $\geq 10,0 \text{ g/dl}$ betragen. Vor den nachfolgenden Anwendungen sollten die absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und die Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ betragen. Im Falle, dass sich diese Werte trotz angemessener Behandlung entsprechend dem Therapiestandard nicht innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Anwendung von Xofigo wieder erholen, darf die Behandlung mit Xofigo nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie und/oder externer Strahlentherapie (*external beam radiation therapy*, EBRT) oder Patienten mit Prostatakarzinom mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (*extent of disease 4*, EOD4; „Superscan“) sind mit Vorsicht zu behandeln. Bei diesen Patienten wurde während der Phase-III-Studie eine erhöhte Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen wie z. B. Neutropenie und Thrombozytopenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Wirksamkeit und Sicherheit zytotoxischer Chemotherapien, die nach einer Behandlung mit Xofigo durchgeführt werden, sind nicht erwiesen. Die begrenzt verfügbaren Daten zeigen, dass Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Xofigo erhielten, ein ähnliches hämatologisches Profil aufwiesen wie Patienten, die eine Chemotherapie nach einer Behandlung mit Placebo erhielten (siehe auch Abschnitt 5.1).

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa wurden nicht untersucht. Aufgrund der Ausscheidung von Xofigo über den Stuhl kann die radioaktive Strahlung zu einer Verschlimmerung akut entzündlicher Darmerkrankungen führen. Xofigo sollte bei Patienten mit akut entzündlichen Darmerkrankungen nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden.

Rückenmarkskompression

Bei Patienten mit unbehandelter drohender oder bestehender Rückenmarkskompression ist die Behandlung gemäß dem klinisch indizierten Therapiestandard abzuschließen, bevor die Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird.

Knochenfrakturen

Bei Patienten mit Knochenfrakturen müssen die Frakturen orthopädisch stabilisiert werden, bevor die Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird.

Osteonekrose des Kiefers

Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten und Xofigo behandelt werden, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers nicht ausgeschlossen werden. In der Phase-III-Studie wurden Fälle von Osteonekrose des Kiefers bei 0,67 % der Patienten (4/600) im Xofigo-Arm verglichen mit 0,33 % der Patienten (1/301) im Placebo-Arm berichtet. Allerdings waren alle Patienten mit Osteonekrose des Kiefers vorausgehend oder gleichzeitig mit Bisphosphonaten (z. B. Zoledronsäure) und vorheriger Chemotherapie (z. B. Docetaxel) behandelt worden.

Sekundäre maligne Neoplasien

Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Daher kann die langfristige kumulative Strahlenexposition mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren bisher keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.

Gastrointestinale Toxizität

Xofigo erhöht die Inzidenz von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen (siehe Abschnitt 4.8), dies kann zu Dehydrierung führen. Die orale Flüssigkeitsaufnahme sowie der Flüssigkeitsstatus der Patienten sollten sorgfältig überwacht werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn bei ihnen schwerer oder anhaltender Durchfall, Übelkeit, Erbrechen auftreten. Patienten, die Anzeichen oder Symptome einer Dehydrierung oder Hypovolämie aufzeigen, sollten unverzüglich behandelt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Je nach appliziertem Volumen kann dieses Arzneimittel bis zu 2,35 mmol (54 mg) Natrium pro Dosis enthalten. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Wechselwirkungen mit Calcium und Phosphat nicht ausgeschlossen werden können, sollte eine Unterbrechung einer zusätzlichen Zufuhr dieser Substanzen und/oder von Vitamin D einige Tage vor Beginn der Behandlung mit Xofigo in Erwägung gezogen werden.

Eine begleitende Chemotherapie zusammen mit Xofigo kann die Knochenmarksuppression verstärken (siehe Abschnitt 4.4). Die Sicherheit und Wirksamkeit einer begleitenden Chemotherapie zusammen mit Xofigo ist nicht erwiesen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Verhütung bei Männern

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion mit Xofigo durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Auswirkungen von radioaktiver Strahlung auf die Spermatogenese sollten Männer angewiesen werden, während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Xofigo zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Xofigo ist bei Frauen nicht indiziert. Xofigo darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Xofigo auf die menschliche Fertilität vor. Gemäß tierexperimenteller Studien besteht ein potenzielles Risiko, dass die radioaktive Strahlung von Xofigo unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität haben könnte (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten sich vor der Behandlung zur Konservierung von Spermien beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Weder gibt es Belege dafür noch ist zu erwarten, dass Xofigo die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil von Xofigo beruht auf Daten von 600 Patienten, die in der Phase-III-Studie mit Xofigo behandelt wurden.

Die **am häufigsten** beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) bei mit Xofigo behandelten Patienten waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie.

Die **schwerwiegendsten** Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie und Neutropenie (siehe Abschnitt 4.4 und „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unter Xofigo beobachteten Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle (siehe Tabelle 1) nach Systemorganklassen aufgeführt. Um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und damit verbundenen Erkrankungen zu beschreiben, wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien sind nach ihrer Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien von mit Xofigo behandelten Patienten berichtet wurden

| Systemorganklasse (MedDRA) | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich |
|---|------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Thrombozytopenie | Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie | Lymphopenie |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | Reaktionen an der Injektionsstelle | |

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombozytopenie und Neutropenie

Eine Thrombozytopenie (alle Grade) trat bei 11,5 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 5,6 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 wurde bei 6,3 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 2 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Insgesamt war die Häufigkeit einer Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 bei Patienten, die zuvor kein Docetaxel erhalten hatten (2,8 % der mit Xofigo behandelten Patienten verglichen mit 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten), geringer als bei Patienten, die zuvor Docetaxel erhalten hatten (8,9 % der mit Xofigo behandelten Patienten verglichen mit 2,9 % der mit Placebo behandelten Patienten). Bei Patienten mit EOD4 (*extent of disease 4*; „Superscan“) wurde eine Thrombozytopenie (alle Grade) bei 19,6 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 6,7 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Eine Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 wurde bei 5,9 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 6,7 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Neutropenie (alle Grade) wurde von 5 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 1 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Eine Neutropenie Grad 3 oder 4 wurde bei 2,2 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 0,7 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Insgesamt war die Häufigkeit einer Neutropenie Grad 3 oder 4 bei Patienten, die zuvor kein Docetaxel erhalten hatten (0,8 % der mit Xofigo behandelten Patienten verglichen mit 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten), geringer als bei Patienten, die zuvor Docetaxel erhalten hatten (3,2 % der mit Xofigo behandelten Patienten verglichen mit 0,6 % der mit Placebo behandelten Patienten).

In einer Phase-I-Studie trat der Nadir der Neutrophilen- und Thrombozytenzahlen 2 bis 3 Wochen nach der intravenösen Applikation einer Einzeldosis Xofigo auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle der Grade 1 und 2 wie Erythem, Schmerzen und Schwellung wurden von 1,2 % der mit Xofigo behandelten Patienten und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Sekundäre maligne Neoplasien

Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei. Die langfristige kumulative Strahlenexposition kann mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekten verbunden sein. Insbesondere kann das Risiko für Osteosarkome, myelodysplastisches Syndrom und Leukämien erhöht sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über versehentliche Überdosierungen von Xofigo im Rahmen von klinischen Studien vor.

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer versehentlichen Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung auf mögliche hämatologische und gastrointestinale Toxizität eingeleitet werden.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurden Einzeldosen Xofigo, die eine Aktivität von bis zu 276 kBq pro kg Körpergewicht enthielten, untersucht und dabei keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Verschiedene Radiotherapeutika, ATC-Code: V10XX03

Wirkmechanismus

Xofigo ist ein therapeutisches, Alphateilchen emittierendes Arzneimittel.

Sein aktiver Bestandteil, Radium-223 (als Radium-223-dichlorid), imitiert Calcium und wird selektiv im Knochen und hier insbesondere in Bereichen von Knochenmetastasen eingelagert, indem es Komplexe mit dem Knochenmineral Hydroxylapatit bildet. Der hohe lineare Energietransfer von Alphastrahlern (80 keV/ μm) führt in den angrenzenden Tumorzellen zu einer hohen Häufigkeit von Doppelstrangbrüchen der DNA, wodurch ein wirksamer zytotoxischer Effekt erzielt wird. Zusätzliche Auswirkungen auf die Mikroumgebung des Tumors, Osteoblasten und Osteoklasten inbegriffen, tragen ebenfalls zur *In-Vivo*-Wirksamkeit bei. Die Reichweite der Alphateilchen von Radium-223 beträgt weniger als 100 μm (weniger als 10 Zelldurchmesser), weshalb die Schädigung des umgebenden normalen Gewebes minimiert wird.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer randomisierten Phase-II-Studie gab es im Vergleich zu Placebo bei allen fünf untersuchten Serumbiomarkern für den Knochenumbau einen signifikanten Unterschied zugunsten von Xofigo (Knochenbildungsmarker: knochenspezifische alkalische Phosphatase [ALP], Gesamt-ALP und Propeptid des Typ-I-Prokollagens [*procollagen I N propeptide*, PINP], Knochenresorptionsmarker: carboxyterminales quervernetztes Telopeptid des Typ-I-Kollagens / Serum carboxyterminales quervernetztes Telopeptid des Typ-I-Kollagens [S-CTX-I] und das quervernetzte Telopeptid des Typ-I-Kollagens [ICTP]).

Kardiale Elektrophysiologie / Verlängerung des QT-Intervalls

Nach intravenöser Injektion von Xofigo wurden in einer Subgruppe von 29 Patienten der Phase III Studie (ALSYMPCA), im Vergleich zu Placebo, keine signifikanten Verlängerungen des QTc-Intervalls beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo wurden in einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie mit Mehrfachapplikationen (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen untersucht. Patienten mit viszeralen Metastasen und maligner Lymphadenopathie von mehr als 3 cm Größe waren ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben. Die wichtigsten sekundären Endpunkte beinhalteten die Zeit bis zu symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (SSE), die Zeit bis zur Progression der Gesamt-alkalischen Phosphatase (ALP), die Zeit bis zur Progression des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), das Ansprechen der Gesamt-ALP und die Normalisierung der Gesamt-ALP.

Am Stichtag der vorher geplanten Zwischenanalyse (confirmatorische Analyse) waren insgesamt 809 Patienten randomisiert, im Verhältnis 2:1 eine Therapie mit Xofigo 55 kBq/kg intravenös alle 4 Wochen über 6 Zyklen (n = 541) plus bestmöglichem Therapiestandard oder einem entsprechenden Placebo plus bestmöglichem Therapiestandard (n = 268) zu erhalten. Der bestmögliche Therapiestandard umfasste z. B. eine lokale externe Strahlentherapie, Bisphosphonate, Corticosteroide, Antiandrogene, Östrogene, Estramustin oder Ketoconazol.

Bei 921 randomisierten Patienten wurde vor dem Crossover (d. h. dem Angebot an die Patienten in der Placebogruppe, auf Xofigo zu wechseln) eine aktualisierte deskriptive Analyse der Sicherheit und des Gesamtüberlebens durchgeführt.

Die demographischen Eigenschaften und die Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn (Population der Zwischenanalyse) waren zwischen der Xofigo- und der Placebo-Gruppe ähnlich und sind nachstehend für die Xofigo-Gruppe angegeben:

- das mittlere Alter der Patienten betrug 70 Jahre (Spanne 49 bis 90 Jahre).
- 87 % der aufgenommenen Patienten wiesen einen ECOG-Status des Allgemeinzustands (*performance status*, PS) von 0 - 1 auf.
- 41 % erhielten Bisphosphonate.
- 42 % der Patienten hatten zuvor kein Docetaxel erhalten, weil sie hierfür ungeeignet waren oder eine Behandlung mit Docetaxel ablehnten.
- 46 % der Patienten hatten keine Schmerzen oder wurden auf der WHO-Skala auf einen Wert von 1 (asymptomatisch oder leicht symptomatisch) eingestuft, und 54 % wiesen einen Wert auf der WHO-Schmerzskala von 2 - 3 auf.
- 16 % der Patienten hatten < 6 Knochenmetastasen, 44 % der Patienten wiesen zwischen 6 und 20 Knochenmetastasen auf und 40 % der Patienten hatten mehr als 20 Knochenmetastasen oder wiesen einen Superscan auf.

83 % der Patienten erhielten im Behandlungszeitraum gleichzeitig Agonisten des Luteinisierenden-Hormon-freisetzenden Hormons (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) und 21 % der Patienten erhielten gleichzeitig Antiandrogene.

Die Ergebnisse sowohl der Zwischenanalyse als auch der aktualisierten Analyse ergaben, dass das Gesamtüberleben bei Patienten, die Xofigo plus den bestmöglichen Therapiestandard erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo plus den bestmöglichen Therapiestandard erhielten, signifikant verlängert war (siehe Tabelle 2 und Abbildung 2). Eine höhere Rate an Todesfällen, die nicht durch Prostatakrebs bedingt waren, wurde in der Placebo-Gruppe beobachtet (26/541, 4,8 % der Patienten im Xofigo-Arm verglichen mit 23/268, 8,6 % im Placebo-Arm).

Tabelle 2: Überlebensergebnisse der Phase-III-Studie ALSYMPCA

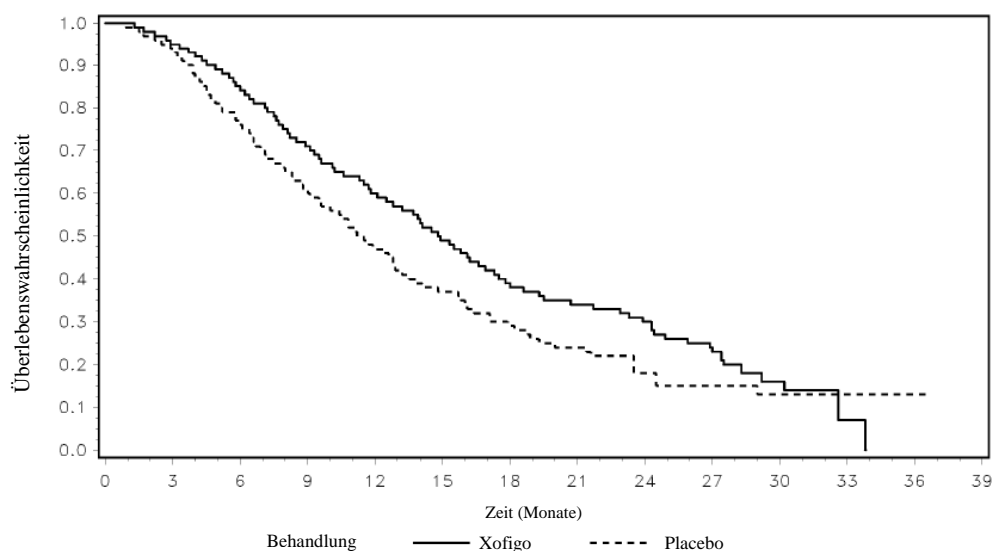
| | Xofigo | Placebo |
|---|-----------------------|--------------------|
| Zwischenanalyse | N = 541 | N = 268 |
| Anzahl (%) Todesfälle | 191 (35,3 %) | 123 (45,9 %) |
| Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95 %-KI) | 14,0 (12,1 – 15,8) | 11,2 (9,0 – 13,2) |
| Hazard Ratio ^b (95 %-KI) | 0,695 (0,552 – 0,875) | |
| p-Wert ^a (2-seitig) | 0,00185 | |
| Aktualisierte Analyse | N = 614 | N = 307 |
| Anzahl (%) Todesfälle | 333 (54,2 %) | 195 (63,5 %) |
| Medianes Gesamtüberleben (Monate) (95 %-KI) | 14,9 (13,9 – 16,1) | 11,3 (10,4 – 12,8) |
| Hazard Ratio ^b (95 %-KI) | 0,695 (0,581 – 0,832) | |

KI = Konfidenzintervall

^a Die Phase-3-Studie ALSYMPCA wurde aufgrund erwiesener Wirksamkeit nach der Zwischenanalyse beendet. Da die aktualisierte Analyse nur zu deskriptiven Zwecken dargestellt ist, wird hier kein p-Wert angegeben.

^b Hazard Ratio (Xofigo über Placebo) < 1 favorisiert Xofigo.

Abbildung 2: Gesamtüberlebenskurven nach Kaplan-Meier (aktualisierte Analyse)



| Anzahl der Patienten unter Risiko | | Zeit (Monate) | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Behandlung | | 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 | |

Die Ergebnisse der Zwischenanalyse und der aktualisierten Analyse zeigten im Xofigo-Arm außerdem bei allen wesentlichen sekundären Endpunkten eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo-Arm (siehe Tabelle 3). Die Daten für die Zeit bis zum Ereignis in Bezug auf die ALP-Progression wurden durch den statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf die ALP-Normalisierung und das ALP-Ansprechen in Woche 12 unterstützt.

Tabelle 3: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Phase-III-Studie ALSYMPCA (Interimsanalyse)

| | | Inzidenz [Anz. (%) der Patienten] | | Analyse der Zeit bis zum Ereignis (95%-KI) [mediane Anz. d. Monate] | | | p-Wert |
|--|---|---|---------------------------|---|------------------------------|---|---------------|
| | | Xofigo N = 541 | Placebo N = 268 | Xofigo N = 541 | Placebo N = 268 | Hazard Ratio < 1 favorisiert Xofigo | |
| Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis (SSE) | zusammengesetzter SSE-Endpunkt^a | 132 (24,4%) | 82 (30,6%) | 13,5 (12,2–19,6) | 8,4 (7,2–NE) ^b | 0,610 (0,461 – 0,807) | 0,00046 |
| | SSE Komponenten | | | | | | |
| | Externe Bestrahlung zur Schmerzlinderung | 122 (22,6%) | 72 (26,9%) | 17,0 (12,9–NE) | 10,8 (7,9–NE) | 0,649 (0,483 – 0,871) | 0,00375 |
| | Rückenmarkskompression | 17 (3,1%) | 16 (6,0%) | NE | NE | 0,443 (0,223 – 0,877) | 0,01647 |
| | Chirurgischer Eingriff | 9 (1,7%) | 5 (1,9%) | NE | NE | 0,801 (0,267 – 2,398) | 0,69041 |
| | Knochenfrakturen | 20 (3,7%) | 18 (6,7%) | NE | NE | 0,450 (0,236 – 0,856) | 0,01255 |
| Gesamt-ALP-Progression^c | | 79 (14,6%) | 116 (43,3%) | NE | 3,7 (3,5 – 4,1) | 0,162 (0,120 – 0,220) | < 0,00001 |
| PSA-Progression^d | | 288 (53,2%) | 141 (52,6%) | 3,6 (3,5 – 3,7) | 3,4 (3,3 – 3,5) | 0,671 (0,546 – 0,826) | 0,00015 |

ALP = alkalische Phosphatase; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht ermittelbar; PSA = Prostata-spezifisches Antigen; SSE = symptomatisches skelettbezogenes Ereignis

- a Definiert als Auftreten eines der Folgenden: externe Bestrahlung zur Schmerzlinderung oder pathologische Fraktur oder Rückenmarkskompression oder tumorbedingter orthopädischer chirurgischer Eingriff.
- b Aufgrund von fehlenden Ereignissen nach dem Median nicht ermittelbar.
- c Definiert als ≥ 25 %iger Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert/Nadir.
- d Definiert als ≥ 25 %iger Anstieg und Anstieg der absoluten Werte um ≥ 2 ng/ml im Vergleich zum Ausgangswert/Nadir.

Überlebensanalyse nach Untergruppen

Die Überlebensanalyse der Untergruppen zeigte unabhängig von der gesamten alkalischen Phosphatase (ALP), der Anwendung von Bisphosphonaten zu Studienbeginn oder der vorherigen Anwendung von Docetaxel einen gleichmäßigen Überlebensvorteil für die Behandlung mit Xofigo.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Phase-III-Studie ALSYMPCA mit spezifischen Fragebögen beurteilt: dem EQ-5D (generisches Instrument) und dem FACT-P (für das Prostatakarzinom spezifisches Instrument). Beide Gruppen erleiden einen Verlust an Lebensqualität. Verglichen mit Placebo war die Abnahme der Lebensqualität für Xofigo in dem Behandlungszeitraum langsamer gemäß dem EQ-5D-Nutzen-Indexwert (-0,040 versus -0,109; $p = 0,001$), dem selbst-berichteten EQ-5D-Visual-Analogue-Health-Status (VAS) (-2,661 versus -5,860; $p = 0,018$) und dem FACT-P-Gesamtwert (-3,880 versus -7,651; $p = 0,006$). Die aus Publikationen bekannten minimal bedeutsamen Unterschiede wurden jedoch nicht erreicht. Es gibt limitierte Evidenz dafür, dass die Verzögerung im Verlust der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Behandlungszeitraum hinaus verlängert wird.

Schmerzlinderung

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie ALSYMPCA bezüglich der Zeit bis zur externen Strahlentherapie zur Schmerzlinderung und die geringere Anzahl an Patienten, die in der Xofigo-Gruppe von Knochenschmerzen als Nebenwirkung berichteten, weisen auf einen positiven Effekt auf Knochenschmerzen hin.

Anschließende Behandlung mit zytotoxischen Substanzen

Im Rahmen der im Verhältnis 2:1 randomisierten Studie ALSYMPCA erhielten 93 (15,5 %) der Patienten in der Xofigo-Gruppe und 54 (17,9 %) der Patienten in der Placebo-Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten nach der letzten Behandlung eine zytotoxische Chemotherapie. Zwischen den beiden Gruppen waren keine Unterschiede im Hinblick auf die hämatologischen Laborwerte zu erkennen.

Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des gleichzeitigen Beginns der Behandlung mit Xofigo, Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon wurden in einer randomisierten, placebokontrollierten multizentrischen Phase III Studie (ERA-223 Studie) bei 806 Chemotherapie-naiven Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen bewertet. Die Studie wurde basierend auf einer Empfehlung eines unabhängigen Gremiums zur Datenüberwachung vorzeitig entblindet. Eine Zwischenanalyse zeigte eine erhöhte Inzidenz von Frakturen (26,0 % vs. 8,1 %) und Todesfällen (34,7 % vs. 28,2 %) bei Patienten, die Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten, im Vergleich zu Patienten, die Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xofigo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zum Prostatakarzinom (ohne Rhabdomyosarkom) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Einführung

Die Daten der Pharmakokinetik, Biodistribution und Dosimetrie stammen aus drei Phase-I-Studien. Die pharmakokinetischen Daten wurden von 25 Patienten gewonnen, die eine Aktivität zwischen 51 und 276 kBq/kg erhalten hatten. Die Daten der Pharmakokinetik, Biodistribution und Dosimetrie stammen von 6 Patienten, die in einem Abstand von 6 Wochen zweimal eine Aktivität von 110 kBq/kg erhalten hatten, sowie von 10 Patienten, die eine Aktivität von 55, 110 oder 221 kBq/kg erhalten hatten.

Resorption

Xofigo wird als intravenöse Injektion appliziert und ist demnach zu 100 % bioverfügbar.

Verteilung und Organaufnahme

Nach intravenöser Injektion wird Radium-223 rasch aus dem Blut entfernt und vorwiegend in Knochen und Knochenmetastasen eingelagert oder in den Darm ausgeschieden.

Fünfzehn Minuten nach der Injektion verblieben ungefähr 20 % der injizierten Aktivität im Blut. Nach 4 Stunden verblieben ungefähr 4 % der injizierten Aktivität im Blut, ein Wert, der 24 Stunden nach der Injektion auf weniger als 1 % gesunken war. Das Verteilungsvolumen war größer als das Blutvolumen, was auf eine Verteilung in periphere Körpergewebe hinweist.

Zehn Minuten nach der Injektion wurde im Knochen und im Darm Aktivität beobachtet. 4 Stunden nach der Injektion betrug der mittlere prozentuale Anteil der in Knochen und Darm vorhandenen radioaktiven Dosis ungefähr 61 % beziehungsweise 49 %.

In anderen Organen wie Herz, Leber, Nieren, Harnblase und Milz wurde 4 Stunden nach der Injektion keine signifikante Aufnahme festgestellt.

Biotransformation

Radium-223 ist ein zerfallendes Isotop und wird nicht metabolisiert.

Elimination

Die Ausscheidung aus dem Körper erfolgt überwiegend mit dem Stuhl. Ungefähr 5 % wird über den Harn ausgeschieden, und es gibt keine Hinweise für eine hepatobiliäre Ausscheidung.

Gesamtkörpermessungen 7 Tage nach der Injektion (nach Korrektur für den Zerfall) deuten darauf hin, dass im Median 76 % der angewendeten Aktivität aus dem Körper ausgeschieden wurde. Die Eliminationsrate von Radium-223-dichlorid aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch stark unterschiedliche Darmpassagen in der Bevölkerung beeinflusst, wobei der normale Bereich von einer einmal täglichen bis einmal wöchentlichen Darmentleerung reicht.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Radium-223-dichlorid war im untersuchten Aktivitätsbereich (51 bis 276 kBq/kg) linear.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

In Studien zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Gabe an Ratten waren die Hauptbefunde eine verminderte Gewichtszunahme, hämatologische Veränderungen, verminderte Serumspiegel der alkalischen Phosphatase und mikroskopische Befunde in Knochenmark (Depletion hämatopoetischer Zellen, Fibrose), Milz (sekundäre extramedulläre Hämatopoese) und Knochen (Depletion der Osteozyten, Osteoblasten, Osteoklasten, fibro-ossäre Läsionen, Bruch/Desorganisation der Epiphysenfuge/Wachstumslinie). Diese Befunde waren mit einer strahlenbedingten Beeinträchtigung der Hämatopoese und einer verminderten Osteogenese verbunden und traten ab der niedrigsten Aktivität von 22 kBq pro kg Körpergewicht auf (dem 0,4-fachen der klinisch empfohlenen Dosis).

In Hunden wurden hämatologische Veränderungen ab der niedrigsten Aktivität von 55 kBq/kg, d. h. der klinisch empfohlenen Dosis, beobachtet. Bei Hunden wurde nach Einzelgabe von 497 kBq Radium-223-dichlorid pro kg Körpergewicht (dem 9-fachen der klinisch empfohlenen Aktivität) eine dosislimitierende Myelotoxizität festgestellt.

Nach der wiederholten Applikation der klinisch empfohlenen Aktivität von 55 kBq/kg einmal alle 4 Wochen für 6 Monate entwickelten zwei Hunde nicht verschobene Beckenfrakturen. Aufgrund des Vorkommens der Osteolyse trabekulärer Knochen in anderen Knochenregionen behandelter Tiere in unterschiedlichem Ausmaß, kann eine Spontanfraktur im Rahmen der Osteolyse nicht ausgeschlossen werden. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

Bei Hunden wurde nach einer Einzelgabe von Aktivitäten von 166 und 497 kBq pro kg Körpergewicht (dem 3- bzw. 9-fachen der klinisch empfohlenen Dosis) eine Netzhautablösung beobachtet, nicht aber nach der wiederholten Applikation der klinisch empfohlenen Aktivität von 55 kBq pro kg Körpergewicht einmal alle 4 Wochen für 6 Monate. Der genaue Mechanismus, der zur Netzhautablösung führt, ist nicht bekannt, Daten aus der Literatur lassen jedoch vermuten, dass Radium spezifisch vom *Tapetum lucidum* des Hundeauges aufgenommen wird. Da Menschen kein *Tapetum lucidum* haben, ist die klinische Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ungeklärt. In klinischen Studien wurden keine Fälle von Netzhautablösung gemeldet.

In Organen, die an der Ausscheidung von Radium-223-dichlorid beteiligt sind, wurden keine histologischen Veränderungen beobachtet.

Osteosarkome, eine bekannte Wirkung knochenaffiner Radionuklide, wurden bei Ratten bei klinisch relevanten Dosen 7 - 12 Monate nach Beginn der Behandlung beobachtet. Osteosarkome wurden bei Studien an Hunden nicht beobachtet. In klinischen Studien mit Xofigo wurden keine Fälle von Osteosarkomen gemeldet. Das Risiko für Patienten, bei Exposition gegenüber Radium-223 ein Osteosarkom auszubilden, ist derzeit nicht bekannt. Von den längerfristigen (12 - 15 Monate) Toxizitätsstudien an Ratten wurde auch das Auftreten anderer neoplastischer Veränderungen als Osteosarkome berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Embryotoxizität/Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden nicht durchgeführt. Im Allgemeinen induzieren Radionuklide Reproduktions- und Entwicklungsschäden.

In einigen Samenkanälchen von Hoden männlicher Ratten wurde nach einmaliger Gabe von ≥ 2270 kBq/kg Körpergewicht Radium-223-dichlorid (dem ≥ 41 -fachen der klinisch empfohlenen Aktivität) eine geringfügige Anzahl abnormer Spermatozyten festgestellt. Ansonsten schienen die Hoden normal zu funktionieren und die Nebenhoden zeigten einen normalen Gehalt an Spermatozyten. In weiblichen Ratten wurden nach einzelner oder wiederholter Gabe von ≥ 359 kBq/kg Körpergewicht Radium-223-dichlorid (dem $\geq 6,5$ -fachen der klinisch empfohlenen Aktivität) Uteruspolypen (Endometriumstroma) beobachtet.

Da Radium-223 hauptsächlich im Knochen angereichert wird, ist das potenzielle Risiko für Nebenwirkungen in den männlichen Keimdrüsen von Krebspatienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom sehr gering, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Genotoxizität/Karzinogenität

Studien zum mutagenen und karzinogenen Potential von Xofigo wurden nicht durchgeführt. Im Allgemeinen werden Radionuklide als genotoxisch und karzinogen eingestuft.

Sicherheitspharmakologie

Nach Einzelgabe von Aktivitäten von 497 bis 1100 kBq pro kg Körpergewicht (dem 9- [Hund] bis 20- [Ratte] fachen der klinisch empfohlenen Aktivität) wurden keine signifikanten Wirkungen auf lebenswichtige Organsysteme, d. h. das kardiovaskuläre (Hund), respiratorische oder zentrale Nervensystem (Ratte), beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumcitrat
Natriumchlorid
Salzsäure 10 %

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

28 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die Lagerung von Xofigo muss den nationalen Bestimmungen für radioaktive Substanzen entsprechen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, die mit einem Ethylen-Tetrafluorethylen (ETFE) beschichteten grauen Brombutylgummistopfen und einer Bördelkappe aus Aluminium verschlossen ist; sie enthält 6 ml Injektionslösung.

Die Durchstechflasche ist in einem Bleibehälter verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von autorisierten Personen in dafür vorgesehenen klinischen Bereichen entgegengenommen, gehandhabt und angewendet werden. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen durch die zuständige Aufsichtsbehörde.

Xofigo muss unter Vorkehrungen zum Schutz vor ionisierenden Strahlen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen gehandhabt werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Strahlenschutz

Die mit dem Zerfall von Radium-223 und dessen Tochternukliden verbundene Gammastrahlung ermöglicht die Radioaktivitätsmessung von Xofigo und den Nachweis von Kontaminationen mit herkömmlichen Instrumenten.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für Andere aufgrund der vom Patienten ausgehenden Strahlung bzw. durch Kontamination durch Verschütten von Urin, durch Stuhl, Erbrochenes usw. dar. Daher sind die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Materialien wie z. B. Bettwäsche, die mit solchen Körperflüssigkeiten in Kontakt kommen können, ist Sorgfalt notwendig. Obwohl Radium-223 in erster Linie ein Alphastrahler ist, tritt beim Zerfall von Radium-223 und dessen radioaktiven Tochternukliden Gamma- und Betastrahlung auf. Die im Zusammenhang mit der Handhabung der Patientendosen verbundene externe Strahlenexposition ist im Vergleich zu anderen radioaktiven Arzneimitteln für therapeutische Zwecke deutlich geringer, da die angewendete Radioaktivität normalerweise weniger als 8 MBq beträgt. Gemäß dem ALARA-Prinzip („As Low As Reasonably Achievable“, d. h. so wenig wie vernünftigerweise erreichbar) wird zur Minimierung der Strahlenexposition empfohlen, die in Bereichen mit radioaktiver Strahlung verbrachte Zeit zu minimieren, den Abstand zu Strahlungsquellen zu maximieren und eine angemessene Abschirmung zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Alle in Verbindung mit der Zubereitung oder Anwendung von Xofigo verwendete Materialien müssen als radioaktiver Abfall behandelt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/873/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

11. DOSIMETRIE

Die Berechnung der absorbierten Strahlendosis wurde auf der Basis der klinischen Biodistributionsdaten durchgeführt. Die Berechnungen der absorbierten Dosen erfolgten mit OLINDA/EXM (**O**rgan **L**evel **I**nternal **D**ose **A**ssessment/**E**Xponential **M**odeling), einem Softwareprogramm auf Grundlage des Medical-Internal-Radiation-Dose(MIRD)-Algorithmus, der für herkömmliche Beta- und Gammastrahlen emittierende Radionuklide weit verbreitet ist. Da Radium-223 in erster Linie ein Alphastrahler ist, wurden zusätzliche Annahmen für den Darm, das rote Knochenmark und Knochen-/osteogene Zellen gemacht, um die bestmöglichen Berechnungen der absorbierten Dosen von Xofigo unter Berücksichtigung der beobachteten Biodistributionsmerkmale und anderer spezifischer Eigenschaften zu erstellen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Berechnete in den Organen absorbierte Strahlendosis

| Zielorgan | Alpha-- Strahlung ¹ (Gy/MBq) | Beta-- Strahlung (Gy/MBq) | Gamma-- Strahlung (Gy/MBq) | Gesamtdosis (Gy/MBq) | Variations- koeffizient (%) |
|---------------------------|---|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Nebennieren | 0,00000 | 0,00002 | 0,00009 | 0,00012 | 56 |
| Gehirn | 0,00000 | 0,00002 | 0,00008 | 0,00010 | 80 |
| Brüste | 0,00000 | 0,00002 | 0,00003 | 0,00005 | 120 |
| Gallenblasenwand | 0,00000 | 0,00002 | 0,00021 | 0,00023 | 14 |
| Wand des UDD ² | 0,00000 | 0,04561 | 0,00085 | 0,04645 | 83 |
| Dünndarmwand | 0,00319 | 0,00360 | 0,00047 | 0,00726 | 45 |
| Magenwand | 0,00000 | 0,00002 | 0,00011 | 0,00014 | 22 |
| Wand des ODD ³ | 0,00000 | 0,03149 | 0,00082 | 0,03232 | 50 |
| Herzwand | 0,00161 | 0,00007 | 0,00005 | 0,00173 | 42 |
| Nieren | 0,00299 | 0,00011 | 0,00011 | 0,00321 | 36 |
| Leber | 0,00279 | 0,00010 | 0,00008 | 0,00298 | 36 |
| Lungen | 0,00109 | 0,00007 | 0,00005 | 0,00121 | -- ⁴ |
| Muskulatur | 0,00000 | 0,00002 | 0,00010 | 0,00012 | 41 |
| Ovarien | 0,00000 | 0,00002 | 0,00046 | 0,00049 | 40 |
| Pankreas | 0,00000 | 0,00002 | 0,00009 | 0,00011 | 43 |
| Rotes Knochenmark | 0,13217 | 0,00642 | 0,00020 | 0,13879 | 41 |
| Osteogene Zellen | 1,13689 | 0,01487 | 0,00030 | 1,15206 | 41 |
| Haut | 0,00000 | 0,00002 | 0,00005 | 0,00007 | 79 |
| Milz | 0,00000 | 0,00002 | 0,00007 | 0,00009 | 54 |
| Hoden | 0,00000 | 0,00002 | 0,00006 | 0,00008 | 59 |
| Thymus | 0,00000 | 0,00002 | 0,00003 | 0,00006 | 109 |
| Schilddrüse | 0,00000 | 0,00002 | 0,00005 | 0,00007 | 96 |
| Harnblasenwand | 0,00371 | 0,00016 | 0,00016 | 0,00403 | 63 |
| Uterus | 0,00000 | 0,00002 | 0,00023 | 0,00026 | 28 |
| Gesamtkörper | 0,02220 | 0,00081 | 0,00012 | 0,02312 | 16 |

¹ Da in den meisten Weichgeweben keine Aufnahme von Radium-223 zu beobachten war, wurde der Alphastrahlenanteil an der Gesamtorgandosis bei diesen Organen auf Null gesetzt.

² UDD: unterer Dickdarm

³ ODD: oberer Dickdarm

⁴ Die Angaben zur absorbierten Dosis in der Lunge basieren auf einer Modell-unterstützten Berechnung unter Verwendung der von allen Testpersonen erhobenen gepoolten Daten der im Blut über die Zeit gemessenen Aktivität.

Die in klinischen Studien mit Xofigo beobachteten hämatologischen Nebenwirkungen sind viel seltener und von deutlich geringerem Schweregrad als nach den berechneten im roten Knochenmark absorbierten Dosen zu erwarten wäre. Dies könnte mit der räumlichen Verteilung der Alphastrahlung zusammenhängen, die im roten Knochenmark zu einer ungleichmäßigen Strahlendosis führt.

12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Dieses Arzneimittel muss vor Gebrauch einer Sichtprüfung unterzogen werden. Xofigo ist eine klare, farblose Lösung und darf bei Verfärbung, Anwesenheit von Schwebstoffen oder einem defekten Behältnis nicht verwendet werden.

Xofigo ist eine gebrauchsfertige Lösung und darf nicht verdünnt oder mit anderen Lösungen gemischt werden.

Jede Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Das einem bestimmten Patienten zu applizierende Volumen wird mit folgenden Werten berechnet:

- Körpergewicht des Patienten (kg)
- Dosierung (55 kBq/kg Körpergewicht)
- Konzentration der Radioaktivität des Arzneimittels (1100 kBq/ml) am Referenzdatum. Das Referenzdatum ist auf der Durchstechflasche und dem Etikett des Bleibehälters angegeben.
- Zerfallskorrekturfaktor (ZK-Faktor), um den physischen Zerfall des Radium-223 zu berücksichtigen. Eine Tabelle mit Zerfallskorrekturfaktoren ist jeder Durchstechflasche als Teil der Broschüre (vor der Packungsbeilage) beigelegt.

Die Radioaktivitätsmenge im dispensierten Volumen ist durch Messung in einem ordnungsgemäß kalibrierten Aktivimeter zu bestätigen.

Das gesamte einem Patienten zu applizierende Volumen wird wie folgt berechnet:

$$\text{Zu verabreichendes Volumen (ml)} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Aktivität (55 kBq/kg Körpergewicht)}}{\text{ZK-Faktor} \times 1100 \text{ kBq/ml}}$$

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norwegen

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BLEIBEHÄLTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xofigo 1100 kBq/ml Injektionslösung
(²²³Ra) Radiumchlorid

2. WIRKSTOFF

(²²³Ra) Radiumchlorid

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Wasser für Injektionszwecke, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Salzsäure. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
6 ml
1100 kBq/ml um 12 Uhr (MEZ) am Referenzdatum: [TT/MM/JJJJ]
6,6 MBq/Durchstechflasche um 12 Uhr (MEZ) am Referenzdatum: [TT/MM/JJJJ]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH



8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Die Lagerung muss den nationalen Bestimmungen für radioaktive Substanzen entsprechen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

[Bayer-Logo]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/873/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Xofigo 1100 kBq/mL Injektionslösung
(²²³Ra) Radiumchlorid
Zur intravenösen Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6 ml
6,6 MBq/Durchstechflasche um 12 Uhr (MEZ) am Referenzdatum: [TT/MM/JJJJ]

6. WEITERE ANGABEN



[Bayer-Logo]

{Hinweis: In der Druckversion erfolgt die Angabe in Englisch (*English only vial labelling*)}

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Xofigo 1100 kBq/ml Injektionslösung (²²³Ra) Radiumchlorid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, der dieses Verfahren überwacht.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Xofigo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Xofigo angewendet wird?
3. Wie wird Xofigo angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird Xofigo aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Xofigo und wofür wird es angewendet?

Dieses Arzneimittel enthält den Wirkstoff (²²³Ra) Radiumchlorid (Radium-223-dichlorid, radium Ra 223 dichloride).

Xofigo wird bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen kastrationsresistenten Prostatakarzinoms eingesetzt. Dies ist ein Krebs der Prostata (eine Drüse des männlichen Fortpflanzungssystems), der nicht auf eine Behandlung zur Reduzierung der männlichen Hormone anspricht. Xofigo wird nur eingesetzt, nachdem sich die Erkrankung in die Knochen ausgebreitet hat und Symptome (z. B. Schmerzen) verursacht, aber eine Ausbreitung in andere innere Organe nicht bekannt ist.

Xofigo enthält die radioaktive Substanz Radium-223, die das Calcium in den Knochen imitiert. Nachdem es dem Patienten injiziert wurde, reichert sich Radium-223 im Knochen, wo sich der Krebs abgesiedelt hat, an und gibt eine radioaktive Strahlung mit kurzer Reichweite (Alphaeteilchen) ab, die die umgebenden Tumorzellen abtötet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Xofigo angewendet wird?

Xofigo darf nicht angewendet werden

in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon (Arzneimittel zur Behandlung des Prostatakarzinoms).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Xofigo gegeben wird.

- Xofigo kann eine Abnahme der Anzahl Ihrer Blutzellen und Blutplättchen verursachen. **Vor dem Beginn der Behandlung und vor jeder nachfolgenden Dosisgabe wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen.** Je nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen wird Ihr Arzt entscheiden, ob eine Behandlung aufgenommen oder weitergeführt werden kann oder verschoben bzw. abgesetzt werden muss.

- Falls Sie an einer **verminderten Blutzellproduktion im Knochenmark** leiden, z. B. wenn Sie früher bereits eine Chemotherapie (andere Arzneimittel zum Abtöten von Krebszellen) und/oder Strahlentherapie erhalten haben, können Sie ein erhöhtes Risiko haben und Ihr Arzt wird Ihnen Xofigo mit Bedacht geben.
- Wenn der Tumor sich in erheblichem Ausmaß in den Knochen ausgebreitet hat, ist es wahrscheinlicher, dass Sie eine Verringerung der Blutzellen und –plättchen haben, sodass Ihnen Ihr Arzt Xofigo mit besonderer Vorsicht geben wird.
- Die begrenzt verfügbaren Daten zeigen keine bedeutenden Unterschiede in der Produktion von Blutkörperchen bei Patienten, die nach einer Behandlung mit Xofigo eine Chemotherapie erhalten haben, verglichen mit Patienten, die nicht mit Xofigo behandelt wurden.
- Wenn Sie an einer unbehandelten **Rückenmarkskompression** leiden oder damit gerechnet wird, dass Sie eine Rückenmarkskompression ausbilden (Druck auf das Rückenmark, der durch einen Tumor oder eine andere Läsion hervorgerufen werden kann), wird Ihr Arzt zunächst diese Störung gemäß den Behandlungsregeln therapieren, bevor die Behandlung mit Xofigo aufgenommen oder weitergeführt wird.
- Bei **Knochenbrüchen** wird Ihr Arzt zunächst den gebrochenen Knochen stabilisieren, bevor die Behandlung mit Xofigo aufgenommen oder weitergeführt wird.
- Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xofigo bei Patienten mit **Morbus Crohn** (einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung) und mit **Colitis ulcerosa** (einer chronischen Entzündung des Dickdarms) vor. Da Xofigo in den Stuhl ausgeschieden wird, kann sich eine akute Entzündung Ihres Darms verschlimmern. Wenn Sie an einer dieser Erkrankungen leiden, wird Ihr Arzt daher sorgfältig abwägen, ob Sie mit Xofigo behandelt werden können.
- Wenn Sie Bisphosphonate einnehmen oder eingenommen haben oder Sie vor der Behandlung mit Xofigo eine Chemotherapie erhalten haben, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt. Das Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (toter Gewebsbereich im Kieferknochen, der hauptsächlich bei Patienten unter Behandlung mit Bisphosphonaten beobachtet wird) kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4).
- Xofigo trägt zu Ihrer langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition bei. Die langfristige kumulative Strahlenexposition kann das Risiko für das Auftreten einer weiteren Krebserkrankung (insbesondere Knochenkrebs und Leukämie) oder von Erbgutdefekten erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu drei Jahren keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.
- Xofigo darf nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewendet werden, da eine Erhöhung des Risikos für Knochenbrüche oder Todesfälle möglich ist. Zudem gibt es Unklarheiten über die Wirkungen von Xofigo in Kombination mit Androgenrezeptor-Antagonisten der zweiten Generation, wie z.B. Enzalutamid (andere Arzneimittel zur Behandlung des Prostatakarzinoms). Wenn Sie bereits eines dieser Arzneimittel einnehmen, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden.

Anwendung von Xofigo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln wurden nicht durchgeführt.

Wenn Sie Calcium, Phosphat und/oder Vitamin D einnehmen, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Sie vor Beginn der Behandlung mit Xofigo die Einnahme dieser Substanzen vorübergehend unterbrechen müssen.

Es liegen keine Daten zur **gleichzeitigen Anwendung von Xofigo zusammen mit einer Chemotherapie** (anderen Arzneimitteln zum Abtöten von Krebszellen) vor.

Die Anwendung von Xofigo zusammen mit einer Chemotherapie kann die Anzahl an Blutzellen und Blutplättchen weiter verringern.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Xofigo ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt und darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder die stillen.

Verhütung bei Männern und Frauen

Wenn Sie sexuellen Verkehr mit einer Frau haben, die schwanger werden könnte, wird Ihnen geraten, während und bis zu 6 Monate nach dem Ende der Behandlung mit Xofigo zuverlässige Verhütungsmethoden zu verwenden.

Fertilität

Es besteht das potenzielle Risiko, dass radioaktive Strahlung von Xofigo Ihre Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen könnte. Bitte fragen Sie Ihren Arzt, inwiefern Sie hiervon betroffen sein könnten, insbesondere, wenn Sie zukünftig Kinder haben möchten. Vielleicht möchten Sie sich vor Beginn der Behandlung über die Konservierung von Spermien beraten lassen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird als unwahrscheinlich betrachtet, dass Xofigo Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Xofigo enthält Natrium

Je nach angewendetem Volumen kann dieses Arzneimittel bis zu 54 mg Natrium pro Dosis enthalten. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie wird Xofigo angewendet?

Es existieren strenge Bestimmungen zur Anwendung, Handhabung und Entsorgung von radioaktiven Arzneimitteln wie Xofigo. Das Arzneimittel wird nur in speziell dafür bestimmten kontrollierten Bereichen eingesetzt. Es wird nur von Personen angewendet, die hinsichtlich der sicheren Anwendung des Arzneimittels ausgebildet und qualifiziert sind. Diese Personen werden besonders sorgsam auf die sichere Anwendung dieses Arzneimittels achten und Sie über ihre Vorgehensweise bei der Untersuchung informieren.

Die von Ihnen erhaltene Dosis ist von Ihrem Körpergewicht abhängig. Der Arzt, der die Behandlung überwacht, wird die in Ihrem Fall anzuwendende Menge an Xofigo berechnen.

Die empfohlene Dosis beträgt 55 kBq (Becquerel, die Maßeinheit für Radioaktivität) Xofigo pro Kilogramm Körpergewicht.

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn sie 65 Jahre alt oder älter sind oder eine verminderte Nieren- oder Leberfunktion haben.

Anwendung von Xofigo und Durchführung der Behandlung

Xofigo wird langsam über eine Nadel in eine Ihrer Venen (intravenös) injiziert. Das medizinische Fachpersonal wird den intravenösen Zugang oder die Kanüle vor und nach der Injektion mit Kochsalzlösung spülen.

Dauer der Behandlung

- Xofigo wird insgesamt sechsmal in einem Abstand von jeweils 4 Wochen als Injektion gegeben.
- Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit mehr als 6 Xofigo-Injektionen liegen keine Daten vor.

Nach der Anwendung von Xofigo

- Beim Umgang mit Materialien wie z. B. Bettwäsche, die mit Körperausscheidungen (wie z. B. Urin, Stuhl, Erbrochenes u.a.) in Kontakt kommen können, ist Sorgfalt notwendig. Xofigo wird hauptsächlich mit dem Stuhl ausgeschieden. Der Arzt wird Ihnen mitteilen, ob Sie nach der Gabe dieses Arzneimittels besondere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen müssen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen haben.

Wenn Sie eine größere Menge von Xofigo erhalten haben, als Sie sollten

Eine Überdosierung ist unwahrscheinlich.

Bei einer versehentlichen Überdosierung wird Ihr Arzt jedoch geeignete unterstützende Maßnahmen einleiten und Sie im Hinblick auf Veränderungen in der Anzahl der Blutzellen und Magen-Darm-Symptome (z. B. Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) kontrollieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Xofigo haben, wenden Sie sich an den Arzt, der das Verfahren überwacht.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Xofigo erhielten, sind

- **Abnahme der Anzahl der Blutplättchen** (Thrombozytopenie),
- **Abnahme der Anzahl der Neutrophilen, einer Art von weißen Blutkörperchen** (Neutropenie, die zu einem erhöhten Risiko für Infektionen führen kann).

Vor dem Beginn der Behandlung und vor jeder Injektion wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl Ihrer Blutzellen und Blutplättchen zu kontrollieren (siehe auch Abschnitt 2).

Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, wenn Sie die folgenden Symptome **bemerken**, da sie Anzeichen für eine Thrombozytopenie oder Neutropenie sein können (siehe oben):

- jegliche **ungewöhnlichen Blutergüsse**,
- stärkere **Blutungen** als gewöhnlich nach einer Verletzung,
- **Fieber**,
- oder wenn Sie häufig **Infektionen** zu haben scheinen.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten, die Xofigo erhielten (sehr häufig [können mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen]) sind:

- **Durchfall, Übelkeit, Erbrechen und Thrombozytopenie (Abnahme der Anzahl der Blutplättchen).**

Risiko einer Austrocknung (Dehydrierung): Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Schwindel, erhöhten Durst, vermindertes Wasserlassen oder trockene Haut, da diese Symptome für einen Verlust von Körperflüssigkeiten (Dehydrierung) sein können. Es ist wichtig eine Dehydrierung zu vermeiden, indem Sie viel trinken.

Andere mögliche Nebenwirkungen sind nachstehend nach ihrer Häufigkeit aufgeführt:

Häufig (können 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen)

- Abnahme der Anzahl weißer Blutkörperchen (Leukopenie)
- Abnahme der Anzahl der Neutrophilen, einer Art von weißen Blutkörperchen (Neutropenie, die zu einem erhöhten Risiko für Infektionen führen kann)
- Abnahme der Anzahl an roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen (Panzytopenie)
- Reaktionen an der Einstichstelle (z. B. Hautrötung [Erythem], Schmerzen, Schwellung)

Gelegentlich (können 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen)

- Abnahme der Anzahl der Lymphozyten, einer Art von weißen Blutkörperchen (Lymphopenie).

Xofigo trägt zu Ihrer langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition bei. Die langfristige kumulative Strahlenexposition kann Ihr Risiko für eine Krebserkrankung (insbesondere Knochenkrebs und Leukämie) oder Erbgutdefekte erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu drei Jahren keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet.

Wenn Sie Symptome haben wie Schmerzen, Anschwellen oder Taubheitsgefühl des Kiefers, ein „Schweregefühl im Kiefer“ oder eine Lockerung eines Zahns, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Fälle von *Osteonekrose des Kiefers* (toter Gewebsbereich im Kieferknochen, der hauptsächlich bei Patienten unter Behandlung mit Bisphosphonaten beobachtet wird) sind bei Patienten, die mit Xofigo behandelt wurden aufgetreten. Alle diese Fälle sind nur bei Patienten aufgetreten, die vor oder gleichzeitig mit einer Behandlung mit Xofigo auch Bisphosphonate und vorher eine Chemotherapie erhalten haben.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie wird Xofigo aufbewahrt?

Sie werden dieses Arzneimittel nicht aufbewahren. Dieses Arzneimittel wird unter der Verantwortung von Fachpersonal unter geeigneten Bedingungen aufbewahrt. Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln erfolgt entsprechend den nationalen Bestimmungen für radioaktive Substanzen.

Die folgende Information ist nur für das Fachpersonal bestimmt:

Xofigo darf nach dem auf der Durchstechflasche und dem Bleibehälter angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwendet werden.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Bei Verfärbung, Anwesenheit von Schwebstoffen oder einem defekten Behältnis darf Xofigo nicht verwendet werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Xofigo enthält

- Der **Wirkstoff** ist: (^{223}Ra) Radiumchlorid (Radium-223-dichlorid, radium Ra 223 dichloride).

Jeder ml Lösung enthält 1100 kBq Radium-223-dichlorid, entsprechend 0,58 ng Radium-223 am Referenzdatum.

Jede Durchstechflasche enthält 6 ml Lösung (6600 kBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum).
- Die **sonstigen Bestandteile** sind: Wasser für Injektionszwecke, Natriumcitrat, Natriumchlorid und Salzsäure 10 % (weitere Informationen zu Natrium siehe Ende von Abschnitt 2).

Wie Xofigo aussieht und Inhalt der Packung

Xofigo ist eine klare und farblose Injektionslösung. Es wird in einer farblosen Durchstechflasche aus Glas, die mit einem grauen folienbeschichteten Brombutylgummistopfen und einer Bördelkappe aus Aluminium verschlossen ist, bereitgestellt. Die Durchstechflasche enthält 6 ml Lösung. Sie ist in einem Bleibehälter verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AS
Drammensveien 288,
NO-0283 Oslo,
Norwegen

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél(N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 2999313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel.:+36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

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

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44 (0) 118 206 3000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgende Information ist für medizinisches Fachpersonal bestimmt

Die vollständige Fachinformation von Xofigo wird als abtrennbarer Teil am Ende dieser gedruckten Gebrauchsinformation in der Arzneimittelpackung bereit gestellt, um medizinischem Fachpersonal zusätzliche wissenschaftliche und praktische Informationen zur Gabe und Anwendung dieses radioaktiven Arzneimittels zur Verfügung zu stellen.