



# Xofigo<sup>®</sup> Basiswissen



 **Xofigo<sup>®</sup>**  
Radium-223-dichlorid

# Profil

## Qualitative und quantitative Zusammensetzung<sup>1</sup>

### Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung

- Pro ml Lösung 1100 kBq (<sup>223</sup>Ra) Radiumchlorid
- 6 ml Lösung (6,6 MBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum) in der Durchstechflasche

### Radium-223 ist ein Alphastrahler

- Halbwertszeit 11,4 Tage
- Spezifische Aktivität 1,9 MBq/ng
- Sechsstufiger Zerfall zu Blei-207 über kurzlebige Tochternuklide wird von Alpha-, Beta- und Gammastrahlungen mit unterschiedlichen Energien und Emissionswahrscheinlichkeiten begleitet.

Abgegebener Energieanteil:

- 95,3 % als Alphateilchen  
(Energiebereich von 5,0 – 7,5 MeV)
- 3,6 % als Betateilchen  
(mittlere Energien von 0,445 MeV und 0,492 MeV)
- 1,1 % als Gammastrahlung  
(Energiebereich von 0,01 – 1,27 MeV)

## Anwendungsgebiet<sup>1</sup>

Xofigo® wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

## Dosierung und Art der Anwendung<sup>1</sup>

- 55 kBq pro kg Körpergewicht
- In 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert

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

Zu verabreichendes Volumen (ml) =

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

## Intravenöse Anwendung

- Langsame Injektion (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.

# Die Therapie mit Xofigo®

## Kastrationsresistenz<sup>1</sup>

Ein Prostatakarzinom ist als kastrationsresistent einzustufen, wenn

- der PSA-Wert über drei konsekutive Messungen in einwöchigem Abstand ansteigt
- und gleichzeitig der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau liegt ( $< 20 - 50$  ng/ml).

## Symptomatische Knochenmetastasen

Knochenmetastasen sind symptomatisch, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:<sup>2,3</sup>

- Schmerzhaftigkeit
- Funktions- bzw. Mobilitätseinschränkung
- Pathologische Fraktur
- Symptome tumorbedingter Hyperkalzämie
- weitere und/oder verbliebene Knochenmetastasen nach
  - chirurgischer/orthopädischer Intervention
  - perkutaner Bestrahlung auf Grund der Metastasierung

## Bildgebung (Datenträger/Bilder und schriftliche Befunde)<sup>4</sup>

- CT/MRT Abdomen/Becken (nicht älter als 3 Monate)
- Mindestens Rö-Thorax (nicht älter als 3 Monate)
- Knochenszintigraphie (nicht älter als 3 Monate)

1. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0 – April 2018 AWMF Registernummer: 043/0220L. 2. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen mittels Radium-223, [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/031-053L\\_S1\\_Radionuklidtherapie\\_Knochenmetastasen\\_Radium-223\\_2016-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-053L_S1_Radionuklidtherapie_Knochenmetastasen_Radium-223_2016-01.pdf), Stand 10/2015. 3. Pöppel TD et al. 2017 EANM guideline European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3900-4>. 4. Fricke E et al. Nuklearmedizin 05/2016.

## Blutbild: Mindestwerte vor der Gabe von Xofigo®<sup>1</sup>

Parameter	vor der 1. Gabe	vor der 2.–6. Gabe
Neutrophilenzahl ( $\times 10^9/l$ )	$\geq 1,5$	$\geq 1,0$
Thrombozytenzahl ( $\times 10^9/l$ )	$\geq 100$	$\geq 50$
Hämoglobinkonzentration (g/dl)	$\geq 10,0$	

Falls 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 nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

## Knochenstatus und Frakturrisiko<sup>1</sup>

Vor Behandlungsbeginn untersuchen:

- Knochenstatus (z. B. mittels Szintigraphie, Knochendichtemessung)
- Frakturrisiko des Patienten (z. B. Osteoporose, weniger als 6 Knochenmetastasen, das Frakturrisiko erhöhende Medikation, niedriger Body-Mass-Index)

Mindestens 24 Monate engmaschig beobachten.

Präventive Maßnahmen wie die Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab in Betracht ziehen.

Bei Patienten mit bereits hohem Frakturrisiko bei Behandlungsbeginn ist der Therapienutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen.

1. Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Fachinformation, Version 8, September 2018.

# Pharmakologische Eigenschaften

## Wirkmechanismus<sup>1</sup>

### Die erste zugelassene zielgerichtete Alpha-Therapie beim mCRPC



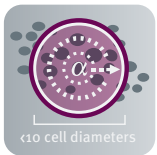
#### Selektiv

Der aktive Bestandteil von Xofigo®, 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.



#### Effektiv

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.



#### Gezielt

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.

## Resorption<sup>1</sup>

Durch die Verabreichung als intravenöse Injektion ist Xofigo® zu 100 % bioverfügbar.

## Verteilung und Organaufnahme<sup>1</sup>

Radium-223 wird nach der Injektion 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.

- 10 Minuten nach Injektion wurde Aktivität in Knochen und Darm 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.

## Elimination<sup>1</sup>

- Ausscheidung überwiegend mit dem Stuhl
- Ungefähr 5 % über den Harn
- Keine Hinweise für eine hepatobiliäre Ausscheidung

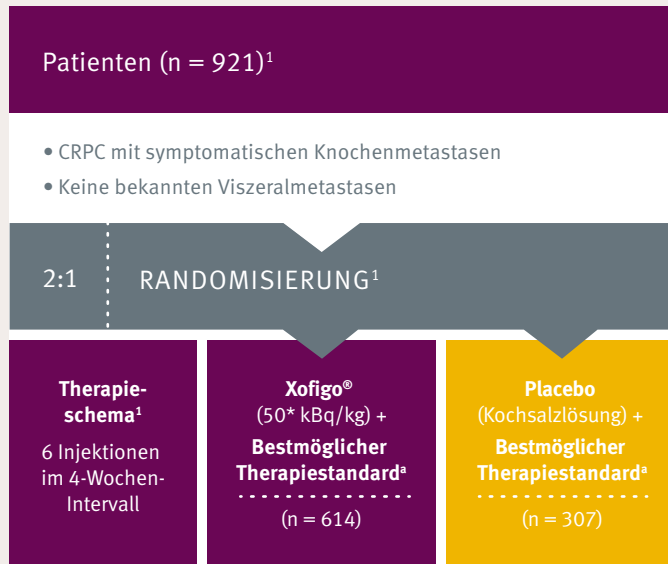
Gesamtkörpermessungen 7 Tage nach der Injektion (nach Korrektur für den Zerfall) deuten darauf hin, dass im Median 76 % der angewendeten Aktivität aus dem Körper ausgeschieden wurde. Die Eliminationsrate von Radium-223-dichlorid aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch stark unterschiedliche Darmpassagen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

# ALSYMPCA – Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Xofigo®

## Eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie<sup>1</sup>

**Ziel:** Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 vs. Placebo jeweils zusammen mit dem bestmöglichen Therapiestandard bei Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen.

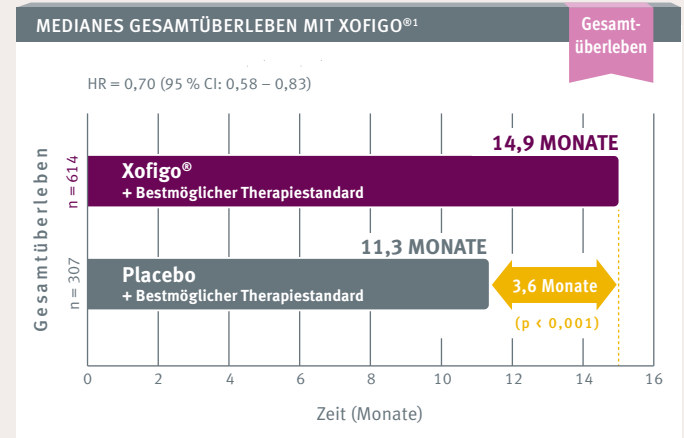
## Studiendesign ALSYMPCA



\* entspricht 55 kBq/kg gemäß NIST-2015 Standard

<sup>a</sup> Bestmöglicher Therapiestandard beinhaltete: Lokale externe Strahlentherapie, Kortikosteroide, Antiandrogene, Östrogene, Estramustin, Ketoconazol, Bisphosphonate.<sup>1</sup>

## Signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (primärer Wirksamkeitseckpunkt)<sup>1</sup>



Für Patienten mit < 6 Knochenmetastasen oder tALP Werten < 220 U/l zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Eine Xofigo-Therapie bei Patienten mit nur gering osteoblastischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen.<sup>2</sup>

## Die wichtigsten sekundären Endpunkte der ALSYMPCA-Studie:

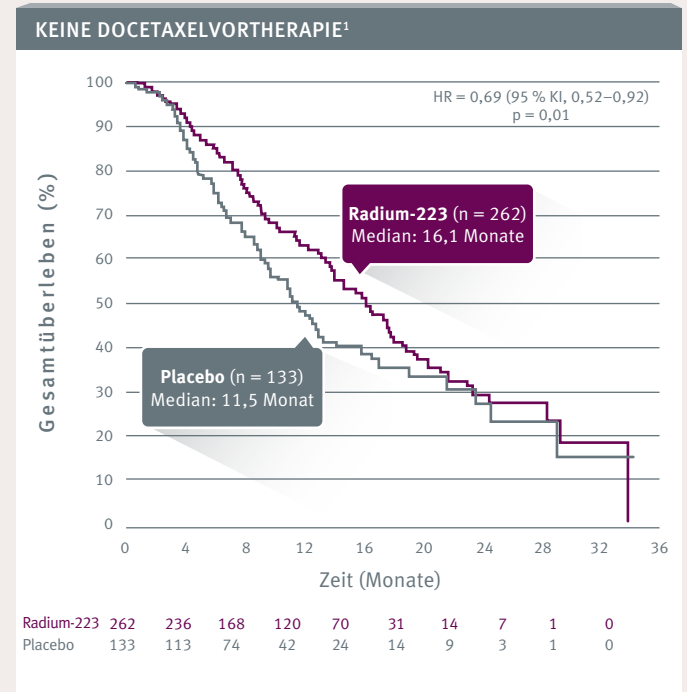
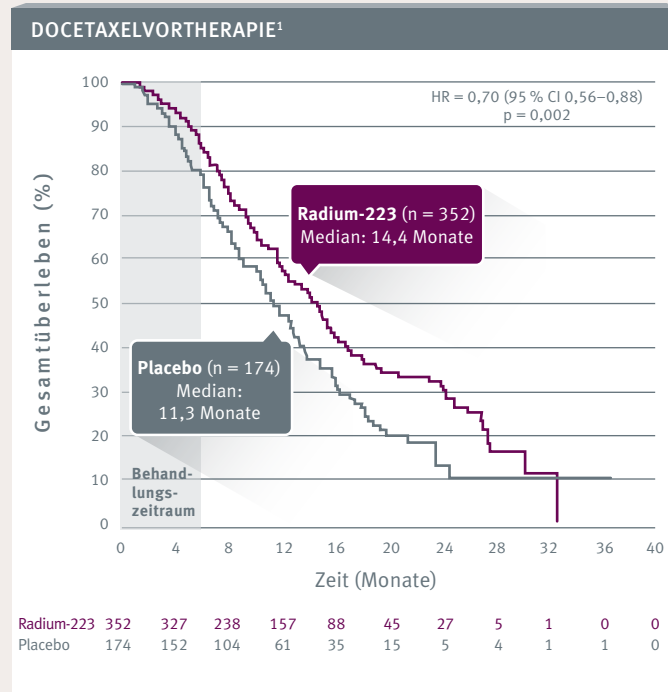
- Zeit bis zu symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (SSE)
- Zeit bis zur Progression der Gesamt-alkalischen Phosphatase (tALP)
- Zeit bis zur Progression des Prostata-spezifischen Antigens (PSA)
- Ansprechen der tALP
- Normalisierung der tALP

1. Parker C et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.

2. Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Fachinformation, Version 8, September 2018.

# Wirksamkeit in der ALSYMPCA-Studie

## Verlängertes Gesamtüberleben unabhängig von einer Docetaxelvortherapie



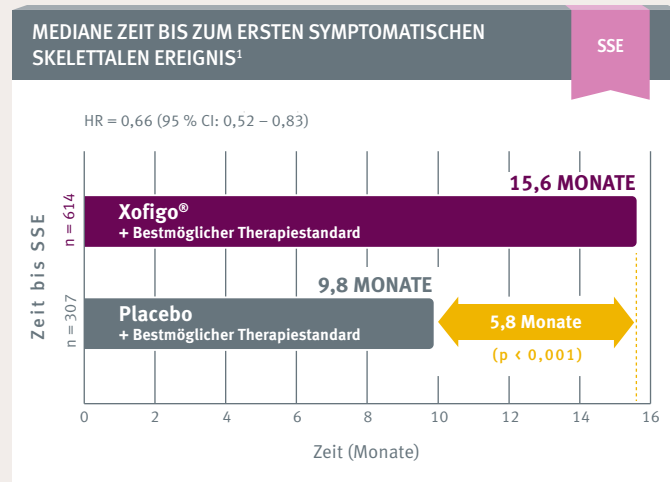
Für Patienten mit  $< 6$  Knochenmetastasen oder tALP Werten  $< 220$  U/l zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Eine Therapie mit Radium-223 bei Patienten mit nur gering osteoblastischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen.<sup>2</sup>

1. Hoskin P et al. Lancet Oncol 2014;15: 1397–406.

2. Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Fachinformation, Version 8, September 2018.

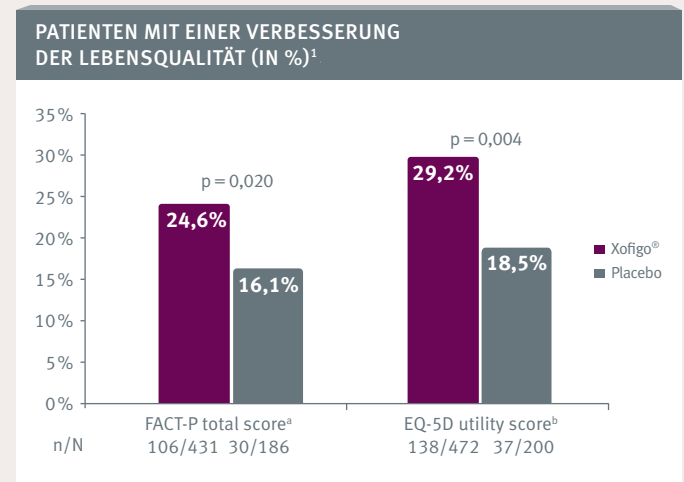
# Wirksamkeit in der ALSYMPCA-Studie

## Signifikant längere Zeit ohne symptomatisches skelettales Ereignis<sup>1</sup>



Xofigo® verzögert SSE im Median um 5,8 Monate<sup>1</sup> und trägt so zum Erhalt der Lebensqualität bei.<sup>2,3</sup>

## Mit Xofigo® die Lebensqualität erhalten



a = Ein Ansprechen wurde definiert als ein Anstieg des FACT-P total score im Vergleich zum Basiswert um  $\geq 10$  vom Ausgangswert in Woche 16 und/oder Woche 24.

b = Ein Ansprechen wurde definiert als ein Anstieg des EQ-5D utility score im Vergleich zum Basiswert um  $\geq 0,1$  vom Ausgangswert in Woche 16 und/oder Woche 24.

## Xofigo®

- führt zu einer bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität bei einem größeren Anteil der Patienten<sup>\*,1</sup>
- verlangsamt den Abfall der Lebensqualität im zeitlichen Verlauf<sup>\*,1</sup>

# Sicherheit von Xofigo®

## In ALSYMPCA

HÄMATOLOGISCHE UND NICHT-HÄMATOLOGISCHE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE (UE) <sup>1</sup>				
	Xofigo® + bestmöglicher Therapiestandard (n = 600)		Placebo + bestmöglicher Therapiestandard (n = 301)	
	Alle Schweregrade	Grad 3 – 4	Alle Schweregrade	Grad 3 – 4
<b>Hämatologische unerwünschte Ereignisse</b>				
Anämie	31,2%	12,6%	30,6%	13,0%
Thrombozytopenie	11,5%	6,3%	5,6%	2,0%
Neutropenie	5,0%	2,2%	1,0%	0,7%
<b>Nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse</b>				
Diarrhö	25,2%	1,5%	15,0%	1,7%
Erbrechen	18,5%	1,7%	13,6%	2,3%
Übelkeit	35,5%	1,7%	34,6%	1,7%
Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>2</sup>	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%

- Gute Verträglichkeit unterstützt die Lebensqualität

## Gemäß Fachinformation

IN KLINISCHEN STUDIEN BERICHTETE NEBENWIRKUNGEN BEI MIT XOFIGO®BEHANDELTEN PATIENTEN <sup>2</sup>			
Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig (≥ 1 von 10)	Häufig (≥ 1 von 100 und < 1 von 10)	Gelegentlich (≥ 1 von 1.000 und < 1 von 100)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	Thrombozytopenie	Neutropenie Panzytopenie Leukopenie	Lymphopenie
Gastrointestinale Erkrankungen	Diarrhoe Erbrechen Übelkeit		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenfraktur		Osteoporose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Injektionsstelle	

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities.

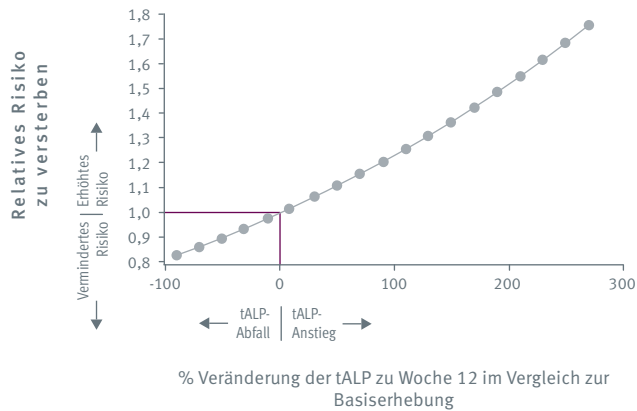
1. Parker C et al. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23.

2. Xofigo. 1100 kBq/ml Injektionslösung, Fachinformation, Version 8, September 2018.



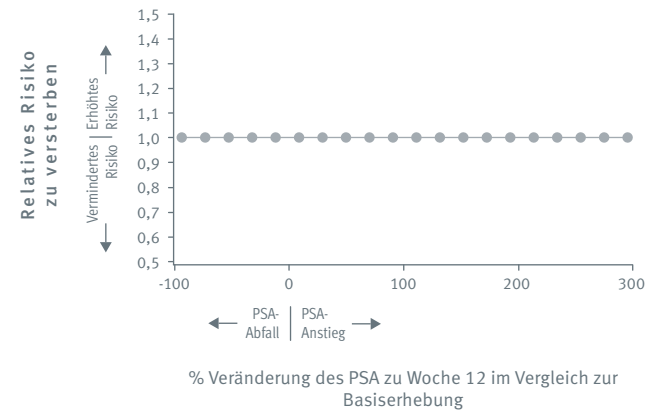
# ALSYMPCA: Biomarker für Ansprechen der Xofigo®-Therapie<sup>1</sup>

## VERÄNDERUNG DER tALP UND STERBERISIKO



- Starker Zusammenhang zwischen tALP-Veränderungen und Sterberisiko.
- Patienten mit tALP-Abfall hatten ein vermindertes Risiko zu versterben.

## VERÄNDERUNG DES PSA UND STERBERISIKO



- Kein Zusammenhang zwischen PSA-Wert-Veränderungen und Sterberisiko.



Für Patienten mit  $< 6$  Knochenmetastasen oder tALP Werten  $< 220$  U/l zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Eine Xofigo®-Therapie bei Patienten mit gering osteoblastischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen.<sup>2</sup> Alle Patienten erhielten zusätzlich zu Xofigo® den bestmöglichen Therapiestandard, tALP: Gesamt-alkalische Phosphatase; PSA: Prostataspezifisches Antigen

1. Sartor O et al. Ann Oncol. 2017;28:1090-97.

2. Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung, Fachinformation, Version 8, September 2018.

# Sicherheitsinformationen zu Xofigo®

## Gegenanzeigen<sup>1</sup>

Xofigo® ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert.

## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen<sup>1</sup>

### Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon oder mit anderen systemischen Tumortherapien außer LHRH-Analoga

Xofigo® ist in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® in Kombination mit anderen Tumortherapien außer LHRH-Analoga sind nicht nachgewiesen; ein erhöhtes Mortalitäts- und Frakturrisiko ist möglich. Die Kombination von Radium-223 mit anderen systemischen Tumortherapien außer LHRH-Analoga wird daher nicht empfohlen.

Empfohlene zeitliche Abstände für den Beginn

- von Xofigo®: frühestens 5 Tage nach der letzten Gabe von Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon
- von einer systemische Krebstherapie: frühestens 30 Tage nach der letzten Gabe von Xofigo®

### Behandlung von Patienten mit asymptomatischen oder leicht symptomatischen Knochenmetastasen

Der Nutzen einer Therapie mit Xofigo® bei Erwachsenen mit CRPC und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wurde bisher nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Xofigo® bei Erwachsenen mit CRPC und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wird daher nicht empfohlen. Bei Erwachsenen mit CRPC und leicht symptomatischen Knochenmetastasen ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen, da wahrscheinlich eine hohe osteoblastische Aktivität erforderlich ist, um einen Therapienutzen zu erzielen.

### Patienten mit einer geringen Anzahl von osteoblastischen Knochenmetastasen

Für Patienten mit < 6 Knochenmetastasen oder tALP Werten < 220 U/l zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil. Eine Xofigo®-Therapie bei Patienten mit nur gering osteoblastischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen.

### Knochenmarksuppression

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.

### 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.

# Sicherheitsinformationen zu Xofigo®

## Knochenfrakturen

Xofigo® erhöht das Risiko für Knochenfrakturen. In einer klinischen Studie bewirkte die Gabe von Xofigo® zusätzlich zu Abirateronacetat plus Prednison/ Prednisolon einen Anstieg der Inzidenz von Frakturen im Xofigo®-Arm um etwa das Dreifache. Ein erhöhtes Frakturrisiko wurde insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose sowie bei Patienten mit < 6 Knochenmetastasen festgestellt. Weitere Faktoren wie z. B. die gleichzeitige Anwendung von Steroiden können das Frakturrisiko weiter erhöhen.

## 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, dies kann zu Dehydrierung führen. Die orale Flüssigkeitsaufnahme sowie der Flüssigkeitsstatus der Patienten sollten sorgfältig überwacht 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 entspricht 2,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.


## 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 Knochenmarksdepression verstärken. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer begleitenden Chemotherapie zusammen mit Xofigo® ist nicht erwiesen.



 **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

**Xofigo 1100 kBq/ml Injektionslösung** Wirkstoff: Radium-223-dichlorid. Vor Verschreibung bitte Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: Jeder ml Lösung enthält 1100 kBq (<sup>223</sup>Ra) Radiumchlorid (Radium-223-dichlorid), entsprechend 0,58 ng Radium-223 am Referenzdatum. Jede Durchstechflasche enthält 6 ml Lösung (6,6 MBq Radium-223-dichlorid am Referenzdatum). **Sonstige Bestandteile:** Wasser für Injektionszwecke, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Salzsäure 10 %.

**Anwendungsgebiet:** Xofigo als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mind. zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist. Xofigo darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Xofigo ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo in Kombination mit anderen Tumortherapien außer LHRH Analoga sind nicht nachgewiesen; ein erhöhtes Mortalitäts- und Frakturrisiko ist möglich. Die Kombination von Radium-223 mit anderen systemischen Tumortherapien außer LHRH-Analoga wird daher nicht empfohlen. Die Anwendung von Xofigo bei Erwachsenen mit CRPC und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wird nicht empfohlen. Bei Erwachsenen mit CRPC und leicht symptomatischen Knochenmetastasen ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen, da wahrscheinlich eine hohe osteoblastische Aktivität erforderlich ist, um einen Therapienutzen zu erzielen. In klinischen Studien zeigten Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen und hatten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Eine vorab geplante Subgruppenanalyse ergab außerdem, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit Gesamt- ALP < 220 U/l nicht signifikant verbessert war. Deshalb wird die Behandlung mit Radium-223 bei Patienten mit einer geringen Menge an osteoblastischen Knochenmetastasen nicht empfohlen. Knochenmarksuppression, insb. Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie und Panzytopenie, wurden berichtet. Zu Behandlungsbeginn und vor jeder Dosisgabe ist 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  $\geq 10,0$  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. Falls sich diese Werte trotz angemessener Behandlung entspr. dem Therapiestandard nicht innerhalb von 6 Wochen nach der letzten Anwendung von Xofigo wieder erholen, darf die Behandlung mit Xofigo nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden. Patienten mit nachweislich eingeschränkter Knochenmarkreserve, z. B. nach einer vorherigen zytotoxischen Chemotherapie und/oder externer Strahlentherapie (EBRT) oder Patienten mit fortgeschrittener diffuser Infiltration des Knochens (*extent of disease 4*, EOD4; "Superscan"), sind mit Vorsicht zu behandeln, da eine erhöhte Inzidenz hämatologischer Nebenwirkungen, wie z. B. Neutropenie und Thrombozytopenie, beobachtet wurde. Bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sollte Xofigo erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung angewendet werden. 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. Xofigo erhöht das Risiko für Knochenfrakturen, bes. bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose und bei Patienten mit < 6 Knochenmetastasen. Vor Behandlungsbeginn mit Radium-223 sind Knochenstatus sowie Frakturrisiko des Patienten (z. B. Osteoporose, < 6 Knochenmetastasen, das Frakturrisiko erhöhende Medikation, niedriger Body-Maß-Index) sorgfältig zu untersuchen und für mind. 24 Monate engmaschig zu beobachten. Präventive Maßnahmen in Betracht ziehen, bevor eine Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird. Bei Patienten mit bereits hohem Frakturrisiko bei Behandlungsbeginn ist der Therapienutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen. Bei Patienten mit Knochenfrakturen müssen die Frakturen orthopädisch stabilisiert werden, bevor die Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird. Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten und Xofigo behandelt werden, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose des Kiefers nicht ausgeschlossen werden. Xofigo trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenexposition eines Patienten bei und kann daher mit einem erhöhten Risiko für Krebs und Erbgutdefekte verbunden sein. In klinischen Studien wurden bei Nachbeobachtungsphasen von bis zu 3 Jahren bisher keine Fälle einer Xofigo-bedingten Krebserkrankung berichtet. Je nach appliziertem Volumen kann dieses Arzneimittel bis zu 2,35 mmol (54 mg) Natrium pro Dosis enthalten.

**Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Thrombozytopenie, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Knochenfraktur; *Häufig:* Neutropenie, Panzytopenie, Leukopenie, Reaktionen an der Injektionsstelle; *Gelegentlich:* Lymphopenie, Osteoporose. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG. 51368 Leverkusen, Deutschland. Stand: FI/8, September 2018

