



Landeshauptleute
Landessanitätsdirektionen
Österreichische Apothekerkammer
Österreichische Ärztekammer
Landesärztekammern
Anstaltsapotheken d.
Universitätskliniken

Datum: 21.03.2016
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Abteilung: Institut LCM / Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über die bevorstehende Implementierung der numerischen Änderung des radioaktiven Inhalts und der Patientendosis von Xofigo® (Radium-223-dichlorid).

Xofigo Injektionslösung Zulassungsnummer: EU/1/13/873/001

Wirksamer Bestandteil: Radium-223-dichlorid

Zulassungsinhaber: Bayer

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

Die Änderung wird effektiv, sobald die ab dem 18. April 2016 verfügbare Xofigo® Produktware, welche nach aktualisiertem NIST 2015 Standard freigegeben wurde, ausgeliefert wird.

Zusammenfassung

- Das „National Institute of Standards and Technology“ (NIST) hat 2015 den primären Standard für Radium-223, im Folgenden das NIST 2015-rückverfolgbare Referenzmaterial genannt, überarbeitet.
- Aus dieser Überarbeitung resultiert eine Erhöhung der numerischen Angaben zu der in der Xofigo® Lösung vorhandenen radioaktiven Konzentration und folglich der Patientendosis um ca. 10%, das bedeutet:
 - eine Erhöhung des Nominalwertes für die Radioaktivität in der Xofigo® Lösung von 1000 kBq/mL auf 1100 kBq/ml am Referenztag und



- eine scheinbare Erhöhung der Patientendosis von 50 kBq/kg Körpergewicht auf 55 kBq/kg Körpergewicht.
- Dies spiegelt keine tatsächliche Änderung der Radioaktivität im Produkt wider, genauso wenig ändert sich die Radioaktivitätsmenge, die dem Patienten verabreicht wird. Daher wird die Änderung keinen Einfluss auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® (Radium-223-dichlorid) haben.
- Ab dem 18. April 2016 wird Xofigo® Produktware in den Markt gebracht werden, die gemäß dem aktualisierten NIST 2015-rückverfolgbaren Referenzmaterial hergestellt, geprüft und freigegeben wurde.
- Xofigo® Produktware, die gemäß dem aktualisierten Referenzmaterial freigegeben wurde, wird an einem orangefarbenen Aufkleber mit der Aufschrift „NIST 2015“ auf jedem Bleicontainer zu erkennen sein.
- Die Xofigo® Produktinformation wurde entsprechend der Änderung der numerischen Werte für die radioaktive Konzentration aktualisiert.
- Sobald die erste Xofigo Durchstechflasche, die gemäß NIST 2015 Referenzmaterial hergestellt wurde, an Ihre Einrichtung / Ihr nuklearmedizinisches Zentrum geliefert wird, muss die neue Einstellung am Aktivimeter verwendet werden.

Weitere Information

Der aktive Anteil von Xofigo® ist Radium-223, ein Alphapartikel emittierendes Radioisotop. Die Aktivität von Radium-223 kann mit einem dafür geeigneten Aktivimeter für Radioisotope gemessen werden, das mit dem Radium-223 Referenzmaterial (NIST-rückverfolgbares Referenzmaterial) des „National Institute of Standards and Technology“ (NIST) kalibriert wurde.

Das NIST-Standard-Referenzmaterial (NIST-SRM), auf dem das NIST-rückverfolgbare Referenzmaterial basiert, wurde 2015 erneut überprüft. Die Ergebnisse der Neubewertung zeigen eine Abweichung von ca. 10% zwischen den Aktivitätswerten, die unter Verwendung des neuen Standards (NIST 2015) gemessen werden, im Vergleich zu den Werten, die mit dem vorherigen in 2010 veröffentlichten Primärstandard erhalten werden.

Aus der Verwendung des aktualisierten NIST 2015-rückverfolgbaren Referenzmaterials ergibt sich eine numerische Änderung der angegebenen Aktivität von Xofigo®:

- eine Erhöhung des Nominalwertes für die Radioaktivität von 1000 kBq/mL auf 1100 kBq/ml am Referenztag und
- eine scheinbare Erhöhung der Patientendosis von 50 kBq/kg Körpergewicht auf 55 kBq/kg Körpergewicht.

Die Änderung beinhaltet jedoch keine Änderung der tatsächlichen Radioaktivitätsmenge des Produkts, noch der Menge an Radioaktivität, die dem Patienten verabreicht wird. Einer Änderungsanzeige zur numerischen Änderung der Aktivität von Xofigo wurde von der verantwortlichen Zulassungsbehörde zugestimmt und die Produktinformation entsprechend aktualisiert.

In einem vorangegangenen Informationsbrief im März 2015 wurde bereits über die Überprüfung des NIST Standards und bevorstehende Konsequenzen informiert:

- Eine zusätzliche Einstellung für die überarbeitete Radium-223 Standardisierung musste den Aktivimetern hinzugefügt werden, die für die Überprüfung der Xofigo®-Patientendosen verwendet werden. Der Zulassungsinhaber hat allen behandelnden Zentren aktualisiertes NIST 2015-rückverfolgbares Referenzmaterial zur Verfügung gestellt, um eine solche Einstellung am Aktivimeter vorbereiten zu können.



- Autorisierte Personen, die in medizinischen Einrichtungen mit dem Umgang und der Verabreichung von Xofigo® betraut sind, wurden angewiesen, die neue Aktivimeteinstellung nicht vor der Implementierung der Änderung in der Produktbeschriftung von Xofigo zu verwenden, d.h. nicht bevor Xofigo® Produkt mit dem orangefarbenen Aufkleber „NIST 2015“ erhalten wird.

Zukünftige Maßnahmen

Ab dem 18. April 2016 erhalten Sie Xofigo® Produktware, die gemäß dem aktualisierten NIST 2015-rückverfolgbaren Referenzmaterial hergestellt, geprüft und für den Vertrieb freigegeben wurde. Die Beschriftung auf der Durchstechflasche, auf dem Bleicontainer und dem Versandkarton sowie die aktualisierte Produktinformation, die jeder Packung beiliegt, werden die geänderten Angaben zur Aktivität wiedergeben.

In den ersten sechs Monaten nach der Implementierung des aktualisierten NIST 2015-rückverfolgbaren Referenzmaterials (April – September 2016), ist Xofigo® Produktware, die gemäß dem aktualisierten Referenzmaterial für den Vertrieb freigegeben wurde, durch einen **orangefarbenen Aufkleber mit der Aufschrift „NIST 2015“** auf jedem Bleicontainer leicht zu identifizieren.

Sobald Sie die erste Xofigo Durchstechflasche, die gemäß NIST 2015 hergestellt wurde, erhalten haben, dürfen autorisierte Personen, die in Ihrer medizinischen Einrichtungen mit dem Umgang und der Verabreichung von Xofigo® betraut sind:


- i) die frühere Aktivimeteinstellung, die auf einer Kalibrierung mit **NIST-Standard** basiert, der **2010** publiziert wurde, nicht weiter verwenden
- ii) nur noch die neue Einstellung Ihrer Aktivimeter nutzen, die auf dem NIST 2015-rückverfolgbaren Referenzmaterial basiert

Bitte stellen Sie sicher, dass die frühere und die neue Isotopeneinstellung sowie die Änderung der Einstellungen bei allen Aktivimetern in dafür geeigneter Dokumentation festgehalten werden. Zu einem Zeitpunkt sollte immer nur eine einzige Einstellung am Aktivimeter aktiv sein, um Verwirrung und Fehler zu vermeiden.

Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Xofigo dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 21.3.2016

	<p>Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur.</p> <p>Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien</p>	
	Signaturwert	<pre>bB1ptGblmoonll11u2llhil0ms d2rGfG/zWPUth0eStkPtronilb1mTfz5 gvGWTokzsrlrGesArWg2vsrlisu gkacu0Sf2Wszs</pre>