ЛП-№(005656)-(РГ-RU) от 10.06.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Радия хлорид, ^{223}Ra, 1100 кБк/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: радия хлорид (223Ra).

Каждый мл раствора содержит 1100 кБк радия-223 (в виде радия хлорида (223Ra)) на референтную дату.

Референтная дата – дата, установленная как «12.00 часов по центральноевропейскому времени через 7 дней после даты производства лекарственного препарата».

Каждый флакон радиофармацевтического лекарственного препарата Радия хлорид, ^{223}Ra содержит 6600 кБк на референтную дату.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Радий-223 испускает альфа-частицы и имеет период полураспада 11,4 суток. Удельная активность радия-223 1,9 МБк/нг. Радиоактивный распад радия-223 до свинца-207 состоит из шести звеньев цепочки короткоживущих дочерних изотопов (рисунок 1) и сопровождается испусканием альфа-, бета- и гамма-излучения с разной вероятностью эмиссии и величиной энергии распада. Величина энергии альфа-излучения составляет 95,3 % (диапазон энергии 5,0 – 7,5 МэВ), величина энергии бета-излучения – 3,6 % (среднее значение энергии 0,445 МэВ и 0,492 МэВ), величина энергии гамма-излучения – 1,1 % (диапазон энергии 0,01 – 1,27 МэВ).

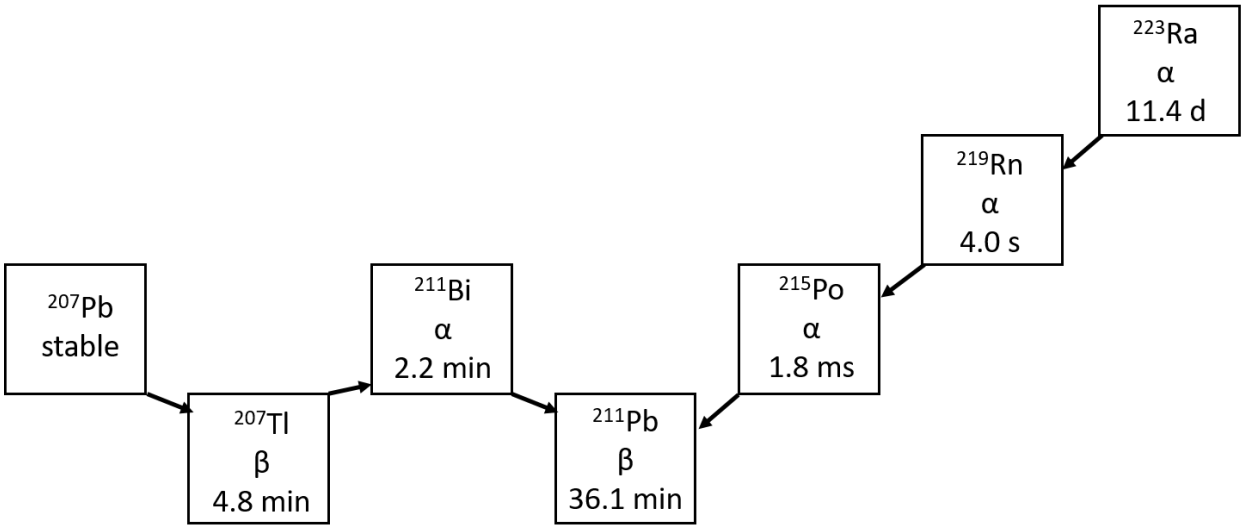


Рисунок 1 Цепочка радиоактивного распада радия-223 (с указанием типа распада и параметрами периодов полураспада).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Бесцветная прозрачная жидкость.

pH от 6,0 до 8,0.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Осмоляльность от 258 до 316 мОсм/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra показан к применению у взрослых мужчин для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Применение препарата Радия хлорид, ^{223}Ra осуществляется только в специализированных лечебно-профилактических медицинских организациях. Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra должен назначаться только врачом, имеющим опыт применения радиофармацевтических препаратов. Перед назначением препарата пациент должен пройти предварительное обследование. Применение препарата может осуществляться только в специализированных лечебных учреждениях персоналом, имеющим разрешение на обращение с радиофармацевтическими препаратами (см. раздел 6.6).

Режим дозирования

Активная доза радия хлорида (223Ra) составляет 55 кБк/кг. Назначается 6 инъекций препарата с интервалами в 4 недели. Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) при получении пациентом более 6 инъекций не изучались. Инструкции по расчету суммарного объема вводимого раствора см. в части 12.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях радия хлорида (223Ra) не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности у пожилых (65 лет и старше) пациентов в сравнении с более молодыми пациентами. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

В клиническом исследовании III фазы не наблюдалось значимых различий безопасности или эффективности радия хлорида (223Ra) у пациентов с нарушением функции почек легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 50 - 80 мл/мин) в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Имеются ограниченные данные для пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (КК 30 - 50 мл/мин). Нет данных для пациентов с тяжелой (КК < 30 мл/мин) или терминальной степенью нарушения функции почек. Однако, поскольку экскреция препарата через почки является минимальной, и его выведение осуществляется, главным образом, через кишечник, предполагается, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетические показатели. Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) не изучались у пациентов с нарушением функции печени.

Поскольку изотоп радия-223 не подвергается метаболизму в печени и не выводится с желчью, предполагается, что нарушение функции печени не влияет на фармакокинетические показатели препарата. Пациентам с нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra предназначен для внутривенного введения.

Препарат следует вводить медленно (как правило, до 1 минуты).

Иглу от инфузионной системы или катетер до и после введения препарата следует промыть изотоническим раствором натрия хлорида 0,9 %.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в части 12.

Меры предосторожности, применяемые перед применением препарата или при работе с ним, см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к радия хлориду (223Ra) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Применение в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Комбинированное применение с абиратероном и преднизоном/преднизолоном

Применение радия хлорида (223Ra) в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном противопоказано (см. раздел 4.3).

Клиническая эффективность и безопасность одновременного начала терапии радия хлоридом (223Ra), абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном была оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы (ERA-223) у 806 пациентов с кастрационно-резистентным раком предстательной железы с костными метастазами, с отсутствием симптомов или симптомами легкой степени тяжести.

Рандомизация в исследовании была раскрыта на раннем этапе в соответствии с рекомендациями Независимого комитета по мониторингу данных.

Результаты предварительного анализа показали увеличение частоты переломов (28,6 % против 11,4 %) и летальных исходов (38,5 % против 35,5 %) у пациентов, получавших радия хлорид (223Ra) в сочетании с абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном по сравнению с пациентами, получавшими плацебо плюс абиратерона ацетат и преднизон/преднизолон. Сопутствующее введение бисфосфонатов и деносумаба снижало частоту переломов у пациентов в обеих группах.

Данные о безопасном периоде, по истечении которого можно применять радия хлорид (223Ra) после лечения абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном/преднизолоном и наоборот, ограничены. Учитывая период полувыведения радия хлорида (223Ra) и абиратерона, терапию радия хлоридом (223Ra) не рекомендуется начинать в течение как минимум 5 дней после последнего применения абиратерона ацетата в комбинации с преднизоном/преднизолоном. Системную противоопухолевую терапию не следует начинать в течение как минимум 30 дней после последнего применения радия хлорида (223Ra).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Подавление функции костного мозга

Известны случаи подавления функции костного мозга (тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, панцитопения) у пациентов, получавших терапию радием хлоридом (223Ra) (см раздел 4.8).

Следует проводить общий анализ крови у пациентов перед каждой инъекцией препарата. Перед первым введением препарата абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно быть $\geq 1{,}5 \times 10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9$/л и гемоглобин $\geq$ 10,0 г/дл. Перед последующими введениями препарата АЧН должно быть $\geq 1{,}0 \times 10^9$/л, количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9$/л. Если, несмотря на проведение поддерживающей терапии, данные показатели не нормализуются в течение 6-ти недель после последнего введения препарата Радия хлорид, ^{223}Ra, дальнейшую терапию следует продолжать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. В клинических исследованиях III фазы радия хлорида (223Ra) наблюдалось повышение частоты нежелательных реакций со стороны крови (нейтропения и тромбоцитопения) у пациентов со снижением функции костного мозга (например, после предшествующей цитотоксической химиотерапии и/или наружной дистанционной лучевой терапии (НДЛТ)), или у пациентов с раком предстательной железы на стадии прогрессирующей диффузной инфильтрации костей по данным радиоизотопного исследования (см раздел 4.8). При лечении таких пациентов следует соблюдать осторожность.

Эффективность и безопасность цитотоксической химиотерапии, проводившейся после терапии радием хлоридом (223Ra) не установлены. Имеющиеся ограниченные данные показывают, что пациенты, получавшие химиотерапию после терапии радием хлоридом (223Ra) имели сопоставимые гематологические показатели, в сравнении с пациентами, получавшими химиотерапию после приема плацебо (см. раздел 5.1).

Болезнь Крона и язвенный колит

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом не изучались. Поскольку препарат Радия хлорид, ^{223}Ra выводится через кишечник, радиоактивное излучение может привести к обострению острого воспалительного заболевания кишечника.

Следует внимательно оценивать соотношение пользы и риска при назначении препарата Радия хлорид, ^{223}Ra пациентам с острым воспалительным заболеванием кишечника.

Компрессия спинного мозга

Следует завершить стандартную поддерживающую терапию, проводимую по клиническим показаниям, у пациентов с нелеченой угрожающей или выявленной компрессией спинного мозга до начала или возобновления терапии препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra.

Переломы костей

У пациентов с переломами костей ортопедическую стабилизацию переломов следует выполнить до начала или возобновления терапии препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra.

Остеонекроз челюсти

У пациентов, получавших терапию бисфосфонатами и радия хлоридом (223Ra) не может исключаться повышенный риск остеонекроза челюсти (ОНЧ). В клиническом исследовании III фазы сообщалось о случаях остеонекроза челюсти у 0,67 % пациентов (4/600) в группе радия хлорида (223Ra) в сравнении с 0,33 % у пациентов (1/301) в группе,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

принимавшей плацебо. При этом все пациенты с остеонекрозом челюсти получали предшествующую или сопутствующую терапию бисфосфонатами (например, золедроновая кислота) и предшествующую химиотерапию (например, доцетаксел).

Вторичные злокачественные опухоли

Терапия препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra приводит к длительному суммарному накоплению радиационного воздействия у пациентов. Длительное накопление радиационного воздействия может быть связано с повышенным риском возникновения рака и наследственных пороков развития. В частности, может повышаться риск развития остеосаркомы, миелодиспластического синдрома и лейкозов.

В клинических исследованиях радия хлорида (223Ra) не сообщалось о вторичных онкологических заболеваниях на фоне терапии радия хлоридом (223Ra) при последующем наблюдении до трех лет.

Токсическое поражение желудочно-кишечного тракта

Терапия радия хлоридом (223Ra) увеличивает частоту случаев диареи, тошноты и рвоты (см. раздел 4.8). Это может быть причиной дегидратации. Необходимо следить за своевременным приёмом жидкости и контролировать водный баланс организма. В случае развития тяжелой или стойкой диареи, тошноты и рвоты следует рекомендовать пациентам обращаться за медицинской помощью.

Лечение пациентов с признаками или симптомами дегидратации или гиповолемии должно быть начато как можно скорее.

Вспомогательные вещества

В 1 мл раствора содержится 0,194 ммоль (4,5 мг) натрия. В зависимости от вводимого объема, разовая доза лекарственного препарата может содержать до 2,35 ммоль (54 мг) натрия. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические исследования взаимодействия радия хлорида (223Ra) с другими препаратами не проводились.

Применение препарата Радия хлорид, ^{223}Ra в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Существует вероятность взаимодействия препарата Радия хлорид, ^{223}Ra с кальцием и фосфатами. Следует прекратить прием препаратов, содержащих данные вещества и/или витамин D за несколько дней до начала терапии препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra.

Сочетанное проведение химиотерапии и терапии препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra может оказывать аддитивное действие на подавление функции костного мозга (см. раздел 4.4). Безопасность и эффективность сочетанной химиотерапии и терапии радия хлоридом (223Ra) не установлены.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин

Не проводилось исследований применения препарата Радия хлорид, ^{223}Ra для оценки его влияния на репродуктивную функцию у животных.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Вследствие возможного влияния на сперматогенез, связанного с радиоактивным воздействием, следует рекомендовать мужчинам применять надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 6 месяцев после терапии препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra.

Беременность и лактация

Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra не применяется у женщин.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Радия хлорид, ^{223}Ra на фертильность человека отсутствуют. Данные исследований на животных показали возможность риска негативного влияния радия хлорида (223Ra) на фертильность. Мужчинам следует проконсультироваться относительно консервации спермы перед началом терапии.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и работу с другими механизмами отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности радия хлорида (223Ra) основывается на данных клинических исследований с участием 600 пациентов, получавших терапию в клинических исследованиях III фазы.

В клинических исследованиях радия хлорида (223Ra), наиболее частыми нежелательными реакциями (> 10 % пациентов) были диарея, тошнота, рвота и тромбоцитопения.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при применении радия хлорида (223Ra) являются тромбоцитопения и нейтропения (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при применении радия хлорида (223Ra) в ходе клинических исследований, представлены в соответствии с поражением органов и систем, и распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1000, но <1/100). Для классификации и описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с ней состояний, используется наиболее подходящий термин из Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения	Нейтропения, панцитопения, лейкопения	Лимфопения
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея, рвота, тошнота		
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакции в месте введения	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоцитопения и нейтропения

Тромбоцитопения (все степени) наблюдалась у 11,5 % пациентов, получавших терапию радия хлоридом (223Ra) и у 5,6 % пациентов, получавших плацебо. Тромбоцитопения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 6,3 % пациентов, получавших радия хлорид (223Ra) и у 2 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4). В целом, частота случаев тромбоцитопении 3-й и 4-й степени была ниже у пациентов, ранее не получавших доцетаксел (2,8 % у пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), в сравнении с 0,8 % у пациентов, принимавших плацебо) в сравнении с пациентами, которые ранее получали доцетаксел (8,9 % у пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), в сравнении с 2,9 % у пациентов, принимавших плацебо).

У пациентов с распространенной диффузной инфильтрацией костей сообщалось о случаях тромбоцитопении (все степени) у 19,6 % пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), и у 6,7 % пациентов, получавших плацебо. Тромбоцитопения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 5,9 % пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), и у 6,7 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4).

Сообщалось о случаях нейтропении (все степени) у 5 % пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), и у 1 % пациентов, получавших плацебо. Нейтропения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 2,2 % пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), и у 0,7 % пациентов, получавших плацебо. В целом частота случаев нейтропении 3-й и 4-й степени была ниже у пациентов, ранее не получавших доцетаксел (0,8 % у пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), и 0,8 % у пациентов, принимавших плацебо) в сравнении с пациентами, которые ранее получали доцетаксел (3,2 % у пациентов, получавших радия хлорид (223Ra) и 0,6 % у пациентов, принимавших плацебо). В клиническом исследовании I фазы максимальное снижение количества нейтрофилов и тромбоцитов возникало через 2 - 3 недели после однократного внутривенного введения радия хлорида (223Ra).

Реакции в месте введения

Сообщалось о реакциях в месте введения 1-й и 2-й степени, которые включали эритему, боль и отек, у 1,2 % пациентов, получавших радия хлорид (223Ra) и у 0 % пациентов, получавших плацебо.

Вторичные злокачественные опухоли

Терапия радия хлоридом (223Ra) приводит к длительному суммарному накоплению радиационного воздействия у пациентов. Длительное накопление радиационного воздействия может быть связано с повышенным риском возникновения рака и наследственных пороков развития. В частности, может повышаться риск развития остеосаркомы, миелодиспластического синдрома и лейкозов. В клинических исследованиях не сообщалось о вторичных онкологических заболеваниях на фоне терапии радия хлоридом (223Ra) при последующем наблюдении до трех лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)
Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
Тел.: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт http://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Не сообщалось о случаях непреднамеренной передозировки радия хлоридом (223Ra) в клинических исследованиях.

Лечение

Специфический антидот отсутствует.

В случае непреднамеренной передозировки препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra следует принять стандартные поддерживающие меры, включая контроль токсического действия на систему крови и желудочно-кишечный тракт.

В клиническом исследовании I фазы оценивалась разовая активная доза радия хлорида (223Ra), которая составляла 276 кБк/кг. Ограничивающая дозу токсичность не наблюдалась.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: терапевтические радиофармацевтические средства; другие терапевтические радиофармацевтические средства.

Код АТХ: V10XX03

Механизм действия

Радия хлорид, ^{223}Ra является препаратом, терапевтическое действие которого обусловлено эмиссией α-частиц.

Действующее вещество радий-223 (в виде радия хлорида (223Ra)) имитирует кальций и образует комплексное соединение с минералом костной ткани гидроксиапатитом. Благодаря этому изотоп радия-223 избирательно воздействует на костную ткань, в частности, на костные метастатические очаги рака предстательной железы. Высокое линейное значение энергии переноса α-частиц (80 кэВ/мкм) приводит к высокой частоте разрыва двухцепочечной молекулы ДНК и вызывает сильный цитотоксический эффект. На моделях *in vivo* было показано дополнительное воздействие радия хлорида (223Ra) на микроокружение опухоли, включая остеокласты и остеобласты, что способствовало его дополнительной эффективности. Диапазон действия α-частиц радия-223 менее 100 мкм (менее десяти диаметров клетки), что минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

При внутривенном введении препарата Радия хлорид, ^{223}Ra его биодоступность составляет 100 %.

Распределение

После внутривенного введения изотоп радия-223 быстро выводится из системного кровотока и накапливается, в первую очередь, в костях и костных метастазах или выделяется непосредственно в кишечник. Около 20 % введенной дозы препарата может оставаться в системном кровотоке через 15 минут после введения. Около 4 % введенной дозы препарата остается в системном кровотоке через 4 часа после введения, снижаясь до менее 1 % через 24 часа. Объем распределения превышал объем циркулирующей крови, что свидетельствует о распределении в периферических полостях.

Накопление препарата отмечается в костях и кишечнике через 10 минут после введения. Через 4 часа после введения средние значения радиоактивной дозы, определяющейся в костях и кишечнике, составляют около 61 % и 49 % соответственно. Не отмечается значительного накопления изотопа радия в таких органах, как сердце, печень, почки, мочевой пузырь и селезенка через 4 часа после инъекции.

Биотрансформация

Изотоп радия-223 подвергается радиоактивному распаду и не метаболизируется.

Элиминация

Изотоп радия-223 в основном выводится из организма через кишечник. Около 5 % выводится почками. Данные о гепатобилиарной экскреции отсутствуют.

Результаты измерения радиоактивности всего тела через 7 дней после введения препарата (с учетом фактора распада) показывают, что 76 % введенной дозы выводятся из организма. На скорость выведения изотопа радия-223 из желудочно-кишечного тракта влияет высокая вариабельность скорости прохождения содержимого через кишечник в популяции. Нормальный диапазон частоты опорожнения кишечника составляет от 1 раза в день до 1 раза в неделю.

Линейность (нелинейность)

В исследованном диапазоне активности (51 - 276 кБк/кг) фармакокинетические показатели препарата линейные.

Дети

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) не изучались у детей в возрасте до 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия цитрата дигидрат

Натрия хлорид

0,1 М раствор хлористоводородной кислоты

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

28 суток с даты производства.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.
Хранить в соответствии с СП 2.6.1.2612-10 и СанПиН 2.6.1.2523-09.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Порциями по 6600 кБк на референтную дату во флаконы для лекарственных средств из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса вместимостью 10 или 15 мл, герметически укупоренные пробками бромбутиловыми резиновыми медицинскими и обжатые колпачками алюминиевыми.
На флакон наклеивают этикетку из бумаги писчей, этикеточной или самоклеящейся.
Каждый флакон помещают в свинцовый контейнер. По 1 свинцовому контейнеру с листком-вкладышем и паспортом в упаковку типа А для радиоактивных веществ для транспортировки в лечебно-профилактические медицинские организации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Работа с препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra должна осуществляться в соответствии с СП 2.6.1.2612-10 и СанПиН 2.6.1.2523-09. Радиофармацевтический лекарственный препарат Радия хлорид, ^{223}Ra могут получать, использовать и назначать только квалифицированные медицинские сотрудники, имеющие соответствующую подготовку и разрешение на работу с радиоактивными веществами. Работа с препаратом, его хранение и утилизация должны осуществляться в специализированном лечебном учреждении, имеющим лицензию на право осуществления деятельности в области использования атомной энергии.
Использование препарата Радия хлорид, ^{223}Ra должно отвечать требованиям радиационной безопасности и качества лекарственных препаратов. Применение препарата следует проводить с соблюдением правил асептики.
Радиационная защита
Изотоп радия-223 испускает преимущественно α-частицы, тем не менее, при распаде радия-223 и его дочерних изотопов образуется бета- и гамма-излучение. Благодаря гамма-излучению, использование специальных приборов позволяет измерить радиоактивность препарата Радия хлорид, ^{223}Ra и определить степень радиоактивного загрязнения.
Сотрудникам, работающим с радиофармацевтическими лекарственными препаратами и подвергающимися риску радиоактивного заражения в результате внешнего облучения или заражения от разлитых отходов жизнедеятельности пациентов (например, моча, кал, рвотные массы и др.) необходимо соблюдать меры радиационной защиты в соответствии с нормативными требованиями. Следует соблюдать осторожность при контакте с материалами, например, постельным бельем, использовавшимися пациентами. Поскольку введенная активная доза препарата Радия хлорид, ^{223}Ra, составляет менее 8 МБк,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

воздействие внешнего облучения на персонал при контакте с пациентом, получающим терапию препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra существенно ниже в сравнении с другими радиофармацевтическими лекарственными препаратами, применяющимися с терапевтической целью. Тем не менее, следуя принципам ALARA («достижение результата с минимально возможным воздействием»), для минимизации радиационного воздействия на персонал рекомендуется до минимума сократить время, проводимое в зоне облучения, максимально увеличить расстояние до источника излучения, использовать средства радиационной защиты.

Неиспользованный препарат, упаковку и материалы, используемые при подготовке и введении препарата Радия хлорид, ^{223}Ra, следует утилизировать как радиоактивные отходы в соответствии с нормативными требованиями радиационной безопасности.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Россия
Юридический адрес: 123060, г. Москва, ул. Берзарина, д. 36, стр. 1
Тел.: +7 (499) 281-91-61
Факс: +7 (499) 281-91-61
e-mail: info@fcpr.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ФГУП «Федеральный центр по проектированию и развитию объектов ядерной медицины» ФМБА России, Россия
123060, г. Москва, ул. Берзарина, д. 36, стр. 1
Тел.: +7 (499) 281-91-61
Факс: +7 (499) 281-91-61
Адрес электронной почты: info@fcpr.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Расчет лучевой нагрузки основывается на литературных данных по биораспределению радия хлорида (223Ra), в которых расчет проводился при помощи оценки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

экспоненциального моделирования дозы внутреннего облучения в органах (Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling (OLINDA/EXM)), программного обеспечения, основанного на алгоритме терапевтической дозы внутреннего облучения (ТДВО), широко используемого для имплантированных, бета- и гамма-активных радионуклидов. Изотоп радия-223 испускает преимущественно α-частицы. Были сделаны дополнительные допущения для оптимального расчета лучевой нагрузки радия хлорида (223Ra) для кишечника, красного костного мозга и костной ткани/остеогенных клеток с учетом биораспределения и характерных особенностей препарата.

Орган-мишень	Альфа-излучение (Гр/МБк)[1]	Бета-излучение (Гр/МБк)	Гамма-излучение (Гр/МБк)	Суммарная доза (Гр/МБк)	Коэффициент отклонения (%)
Надпочечники	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Головной мозг	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Молочная железа	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Стенка желчного пузыря	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
Стенка нижнего отдела толстой кишки	0,00000	0,04561	0,00085	0,04645	83
Стенка тонкой кишки	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Стенка желудка	0,00000	0,00002	0,00011	0,00014	22
Стенка верхнего отдела толстой кишки	0,00000	0,03149	0,00082	0,03232	50
Стенка сердца	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Почки	0,00299	0,00011	0,00011	0,00321	36
Печень	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Легкие	0,00109	0,00007	0,00005	0,00121	-[2]
Мышца	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Яичники	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Поджелудочная железа	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Красный костный мозг	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41
Остеогенные клетки	1,13689	0,01487	0,00030	1,15206	41
Кожа	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Селезенка	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Яички	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Тимус	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Щитовидная железа	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Стенка мочевого пузыря	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Матка	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Все тело	0,02220	0,00081	0,00012	0,02312	16

[1] Поскольку изотоп радия-223 не накапливается в большинстве мягких тканей, вклад альфа-излучения в суммарную дозу облучения для данных органов был установлен как 0.

[2] Лучевая нагрузка на легкие основывается на расчете смоделированных данных, показывающих зависимость радиофармацевтической активности препарата в крови от времени, с использованием совокупных значений, полученных у всех пациентов.

В клинических исследованиях частота и тяжесть гематологических нежелательных реакций были значительно ниже, чем можно было бы ожидать, основываясь на лучевой нагрузке для красного костного мозга. Это может быть связано с пространственным распределением α-частиц, что приводит к неравномерному распределению дозы ионизирующего излучения в красном костном мозге.

12. ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Работа с препаратом проводится в соответствии с требованиями правил обеспечения радиационной безопасности. Перед применением следует внимательно осмотреть препарат. Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra представляет собой прозрачную бесцветную жидкость. При изменении цвета, обнаружении видимых механических включений или дефекта упаковки препарат применять нельзя.

Препарат Радия хлорид, ^{223}Ra представляет собой раствор, готовый к применению. Не следует разводить или смешивать препарат Радия хлорид, ^{223}Ra с другими растворами.

Флакон с препаратом предназначен только для однократного использования.

При расчете объема, предназначенного для введения пациенту, необходимо учитывать:

- массу тела пациента, кг;
- величину терапевтической дозы (55 кБк/кг);
- объемную активность препарата на референтную дату (1100 кБк/мл); референтная дата указывается в прилагаемом паспорте на препарат;
- коэффициент радиоактивного распада радия-223.

Следует подтвердить уровень радиоактивности препарата в каждом флаконе с помощью дозиметра-радиометра (или аналогичного оборудования).

Суммарный объем вводимого препарата для каждого пациента рассчитывается по формуле:

$$\text{Объем вводимого препарата} = \frac{\text{массса тела пациента (кг)} \ \text{x активная доза} \left(55 \frac{\text{кБк}}{\text{кг}}\right)}{\text{коэффициент радиоактивного распада x 1100 кБк/мл}}$$

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном порядке.

Работа с препаратом Радия хлорид, ^{223}Ra должна осуществляться в соответствии с СП 2.6.1.2612-10 и СанПиН 2.6.1.2523-09.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.06.2024 № 11099
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Таблица значений коэффициента радиоактивного распада радия-223 в день N относительно референтной даты (12:00 часов по центральноевропейскому времени через 7 дней после даты производства лекарственного препарата)

День N от референтной даты	Коэффициент радиоактивного распада радия-223
-7	1,53
-6	1,44
-5	1,35
-4	1,27
-3	1,20
-2	1,13
-1	1,06
0	1,00
1	0,94
2	0,89
3	0,83
4	0,78
5	0,74
6	0,70
7	0,65
8	0,62
9	0,58
10	0,55
11	0,51
12	0,48
13	0,45
14	0,43
15	0,40
16	0,38
17	0,36
18	0,34
19	0,32
20	0,30
21	0,28

Общая характеристика лекарственного препарата Радия хлорид, ^{223}Ra доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org/.