ЛП-№(008170)-(РГ-RU) от 18.12.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: радий-223 (в виде радия хлорида (223Ra)).

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

Каждый флакон содержит 6 мл раствора - 6600 кБк радия-223 в виде радия хлорида (223Ra) на референтную дату*.

* референтная дата - дата, установленная как «12.00 часов по центральноевропейскому времени через 14 дней после даты производства препарата».

Радия хлорид (223Ra) испускает альфа-частицы и имеет период полураспада 11,4 дней. Удельная активность радия-223 1,9 МБк/нг.

Радиоактивный распад радия-223 до свинца-207 состоит из шести звеньев цепочки короткоживущих дочерних изотопов и сопровождается испусканием альфа-, бета- и гамма-частиц 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).

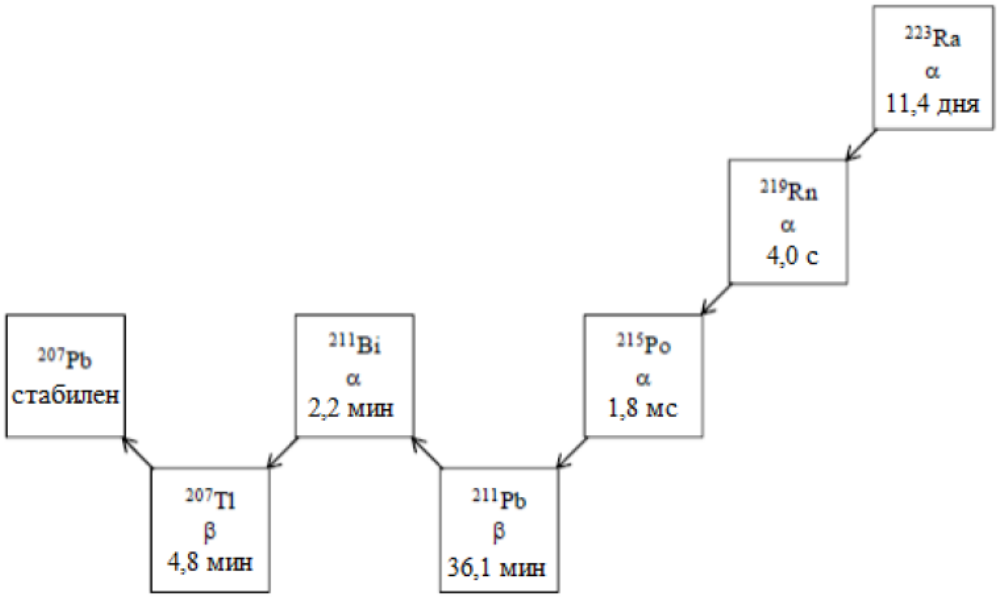


Рисунок 1. Цепочка радиоактивного распада радия-223 (с характером распада и параметрами периодов полураспада)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Бесцветная прозрачная жидкость.

Значение pH от 6,0 до 8,0. Осмолярность от 258 до 316 мОсм/л.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Ракурс, ^{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

Препарат Ракурс, ^{223}Ra должен назначаться только врачом, имеющим опыт применения радиофармацевтических препаратов. Перед назначением препарата пациент должен пройти 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-ти инъекций не изучались.

Инструкции по расчету суммарного объема вводимого раствора см. в части 12.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом в клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности радия хлорида (223Ra) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 радия хлорида (223Ra) через почки является минимальной, и его выведение осуществляется, главным образом, через кишечник, предполагается, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетические показатели радия хлорида (223Ra). Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) не изучалась 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 радия хлорида (223Ra). Пациентам с нарушением функции печени коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra), не изучались у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Ракурс, ^{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 %.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6 и части 12.

4.3. Противопоказания

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Клиническая эффективность и безопасность одновременного начала терапии радия хлорид (223Ra), абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном была оценена в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании III фазы 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 1,4%) и летальных исходов (38,5% против 35,5%) у пациентов, получавших радия хлорид (223Ra), в сочетании с абиратерона ацетататом 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).

Подавление функции костного мозга

Сообщалось о случаях подавления функции костного мозга (тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, панцитопения) у пациентов, получавших терапию радия хлоридом (223Ra) (см. раздел 4.8.).

Следует проводить общий анализ крови у пациентов перед каждой инъекцией радия хлорида (223Ra). 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

введения радия хлорида (223Ra), дальнейшую терапию следует продолжать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

В клинических исследованиях III фазы, 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 радия хлоридом (223Ra), не установлены. Имеющиеся ограниченные данные показывают, что пациенты, получавшие химиотерапию после терапии радия хлоридом (223Ra), имели сопоставимые гематологические показатели, в сравнении с пациентами, получавшими химиотерапию после приема плацебо.

Болезнь Крона и язвенный колит

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом не изучались. Поскольку радия хлорид (223Ra) выводится через кишечник, радиоактивное излучение может привести к обострению острого воспалительного заболевания кишечника. Следует внимательно оценивать соотношение пользы и риска при назначении радия хлорида (223Ra) 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 радия хлоридом (223Ra).

Переломы костей

У пациентов с переломами костей ортопедическую стабилизацию переломов следует выполнить до начала или возобновления терапии препаратом Ракурс, ^{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 принимавшей плацебо. При этом все пациенты с остеонекрозом челюсти получали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

предшествующую или сопутствующую терапию бисфосфонатами (например, золедроновая кислота) и предшествующую химиотерапию (например, доцетаксел).

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 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 тяжёлой 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.

Нарушение функции печени

Следует с осторожностью применять препарат Ракурс, ^{223}Ra, у пациентов с нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Следует с осторожностью применять препарат Ракурс, ^{223}Ra, у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин).

Вспомогательные вещества

В 1 мл раствора содержится 0,19 ммоль (4,4 мг) натрия. В зависимости от вводимого объема, разовая доза лекарственного препарата может содержать до 2,35 ммоль (54 мг) натрия. Это следует принимать во внимание при назначении препарата пациентам, соблюдающим диету 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Существует вероятность взаимодействия радия хлорида (223Ra) с кальцием и фосфатами. Следует прекратить прием препаратов, содержащих данные вещества и/или витамин D за несколько дней до начала терапии радия хлоридом (223Ra).

Сочетанное проведение химиотерапии и терапии радия хлоридом (223Ra) 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 радия хлорида (223Ra) для оценки его влияния на репродуктивную функцию у животных.

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 радия хлоридом (223Ra).

Беременность

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

Лактация

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

Фертильность

Данные о влиянии радия хлорида (223Ra) 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 радия хлорида (223Ra) на способность управлять транспортными средствами и работу с другими механизмами отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

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

Наиболее серьезными нежелательными реакциями были тромбоцитопения и нейтропения (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, отмечены при применении радия хлорида (223Ra), в ходе клинических исследований, и сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1 000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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 реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинических исследований радия хлорида (223Ra)

Системно-органный класс в соответствии с MedDRA	**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	-

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоцитопения и нейтропения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. 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, принимавших 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 терапию радия хлоридом (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 терапию радия хлоридом (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 принимавших радия хлорид (223Ra), и 0,8 % у пациентов, принимавших плацебо) в сравнении с пациентами, которые ранее получали доцетаксел (3,2 % у пациентов, принимавших 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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 радия хлоридом (223Ra) 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

Код АТХ: V10XX03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Действующее вещество, изотоп радия (радия хлорид (223Ra)), имитирует кальций и образует комплексное соединение с минералом костной ткани гидроксиапатитом. Благодаря этому изотоп радия 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 хлорида (223Ra) менее 100 мкм (менее десяти диаметров клетки), что минимизирует повреждение здоровых окружающих тканей.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При внутривенном введении радия хлорида (223Ra) его биодоступность составляет 100 %.

Распределение

После внутривенного введения изотоп радий-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 радия хлорида (223Ra) оставалось в системном кровотоке через 15 минут после введения. Около 4 % введенной дозы радия хлорида (223Ra) оставалось 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.

Радиофармацевтическая активность отмечалась в костях и кишечнике через 10 минут после введения. Через 4 часа после введения средние значения радиоактивной дозы, определяющейся в костях и кишечнике, составляли около 61 % и 49 % соответственно. Не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

отмечалось значительного накопления изотопа радия в таких органах, как сердце, печень, почки, мочевой пузырь и селезенка через 4 часа после инъекции.

Биотрансформация

Изотоп радий-223 подвергается радиоактивному распаду и не метаболизируется.

Элиминация

Изотоп радия 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 радия хлорида (223Ra) (с учетом фактора распада) показывают, что 76 % введенной дозы выводятся из организма. На скорость выведения 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 радия хлорида (223Ra) были линейными.

Дети

Безопасность и эффективность радия хлорида (223Ra) не изучались у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Натрия цитрат

1 М раствор хлористоводородной кислоты

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

28 суток с даты производства.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

6.5 Характер и содержание первичной и вторичной упаковки

Порциями по 6 мл с активностью от 6600 кБк на референтную дату в стерильные флаконы для лекарственных средств из бесцветного стекла вместимостью 10 мл или 15 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми из хлорбутила и обжатые колпачками алюминиевыми. На флакон наклеивают этикетку.

Каждый флакон помещают в свинцовый контейнер типа КТ1-5. 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

Общие указания

Работа с препаратом Ракурс, ^{223}Ra должна осуществляться в соответствии с СП 2.6.1.2523-09. Радиофармацевтический препарат Ракурс, ^{223}Ra могут получать, использовать и назначать только квалифицированные сотрудники, имеющие соответствующую подготовку и разрешение на работу с радиоактивными веществами. Работа с препаратом, его хранение и утилизация должны осуществляться в специализированном лечебном учреждении, имеющем лицензию на право осуществления деятельности в области использования атомной энергии.

Использование препарата Ракурс, ^{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 Ракурс, ^{223}Ra и определить степень радиоактивного загрязнения.

Сотрудникам, работающим с радиофармацевтическими препаратами и подвергающимся 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

требованиями. Следует соблюдать осторожность при контакте с материалами (например, постельное белье), использовавшимися пациентами. Поскольку введенная активная доза препарата Ракурс, ^{223}Ra как правило, менее 8 МБк, воздействие внешнего облучения на персонал при контакте с пациентом, получающим терапию препаратом Ракурс, ^{223}Ra существенно ниже в сравнении с другими радиофармацевтическими 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 Ракурс, ^{223}Ra следует утилизировать как радиоактивные отходы в соответствии с нормативными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России)

433507, Ульяновская обл., г. Димитровград, ул. Курчатова, д. 5В, к. 8

Тел./факс: +7 (84235) 4-14-00

Адрес электронной почты: info@fnkcrio.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ИФАРМА»

121205, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, территория Сколково инновационного центра, Большой бульвар, д. 40, этаж/помещ. 3/XXXIII, комн. 77.

Тел.: +7 (495) 276-11-43

Факс: +7 (495) 276-11-47

Адрес электронной почты: sae@ipharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Расчет лучевой нагрузки основывается на клинических данных по биораспределению радия хлорида (223Ra). Расчет проводился при помощи оценки экспоненциального моделирования дозы внутреннего облучения в органах (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 радия хлорида (223Ra).

Таблица 2. Лучевая нагрузка

Орган-мишень	Альфа-излучение [1] (Гр/МБк)	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	0,13217	0,00642	0,00020	0,13879	41

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

мозг					
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
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 радия хлорида (223Ra), 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. ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Перед применением следует внимательно осмотреть раствор. Препарат Ракурс, ^{223}Ra представляет собой бесцветную прозрачную жидкость. При изменении цвета, обнаружении видимых частиц или дефекта упаковки препарат применять нельзя.

Препарат Ракурс, ^{223}Ra представляет собой раствор, готовый к применению. Не следует разводить или смешивать препарат Ракурс, ^{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;
- уровень активной дозы (55 кБк/кг);
- активную концентрацию препарата на референтную дату (1100 кБк/мл); референтная дата указывается на этикетке флакона и свинцового контейнера;
- коэффициент радиоактивного распада радия-223. Таблица со значениями коэффициента радиоактивного распада находится в каждой упаковке препарата.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Следует подтвердить уровень радиоактивности препарата в каждом флаконе с помощью радиометрического дозиметра.

Суммарный объем вводимого раствора для каждого пациента рассчитывается по формуле:

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

Весь оставшийся лекарственный препарат, упаковку и материалы, используемые при подготовке и введении препарата, следует утилизировать как радиоактивные отходы в соответствии с нормативными требованиями.

Таблицы значений коэффициента радиоактивного распада радия-223 для различных часовых зон относительно референтной даты.

Таблица 3. Значения коэффициента радиоактивного распада радия-223 для часовых зон с 2-й (MSK – 1; UTC + 2) по 4-ю (MSK + 1; UTC + 4)*

День N от референтной даты	Коэффициент радиоактивного распада радия-223
-14	2,34
-13	2,20
-12	2,07
-11	1,95
-10	1,83
-9	1,73
-8	1,62
-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	0,69
7	0,65
8	0,62
9	0,58
10	0,55
11	0,51
12	0,48

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

13	0,45
14	0,43

Таблица 4. Значения коэффициента радиоактивного распада радия-223 для часовых зон с 5-й (MSK+2; UTC+5) по 7-ю (MSK+4; UTC+7)*

Дата введения препарата Ракурс, ^{223}Ra относительно референтной даты	Коэффициент радиоактивного распада радия-223
-14	2,36
-13	2,22
-12	2,09
-11	1,97
-10	1,85
-9	1,75
-8	1,64
-7	1,55
-6	1,46
-5	1,37
-4	1,29
-3	1,21
-2	1,14
-1	1,07
0	1,01
1	0,95
2	0,90
3	0,84
4	0,79
5	0,75
6	0,70
7	0,66
8	0,62
9	0,59
10	0,55
11	0,52
12	0,49
13	0,46
14	0,43

Таблица 5. Значения коэффициента радиоактивного распада радия-223 для часовых зон с 8-й (MSK+5; UTC+8) по 12-ю (MSK+9; UTC+12)*

Дата введения препарата Ракурс, ^{223}Ra относительно референтной даты	Коэффициент радиоактивного распада радия-223
-14	2,38
-13	2,24
-12	2,11

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.12.2024 № 27794
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

-11	1,98
-10	1,87
-9	1,76
-8	1,65
-7	1,56
-6	1,46
-5	1,38
-4	1,30
-3	1,22
-2	1,15
-1	1,08
0	1,02
1	0,96
2	0,90
3	0,85
4	0,80
5	0,75
6	0,71
7	0,67
8	0,63
9	0,59
10	0,56
11	0,52
12	0,49
13	0,46
14	0,44

* MSK – московское время;

** UTC – всемирное координированное время. Центральноевропейское время CET = UTC+1.

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