ЛП-№(008183)-(РГ-RU) от 18.12.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ксофиго, 1100 кБк/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: радия хлорид (223Ra).

1 мл раствора содержит 1100 кБк радия-223 (в виде радия хлорида (223Ra)) (соответствует 0,58 нг радия-223) в референтную дату*. Радий содержится в растворе в виде свободного иона.

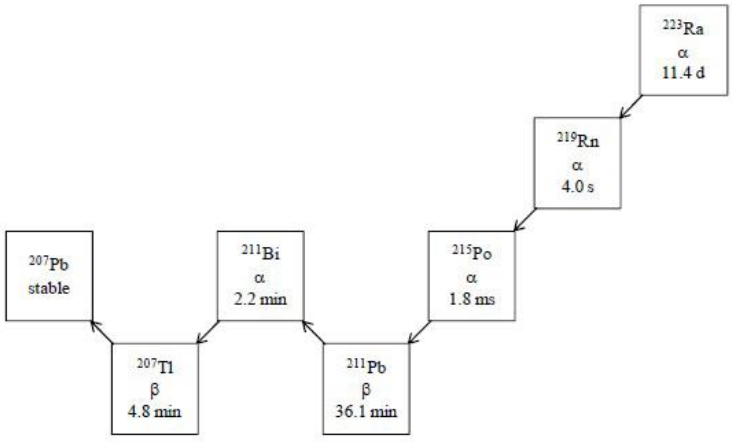
Каждый флакон с 6 мл раствора содержит 6600 кБк радия-223 (в виде радия хлорида (223Ra)) в референтную дату*.

* референтная дата – дата, установленная как «12.00 часов по центральноевропейскому времени через 14 дней после даты производства лекарственного препарата» и соответствующая дате калибровки.

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 18.06.2025 № 15102
(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.

Бесцветный прозрачный раствор.

Значение pH от 6,0 до 8,0.

Осмоляльность от 258 до 316 мОсмоль/кг.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ксофиго 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 Ксофиго 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 препарата Ксофиго составляет 55 кБк/кг. Назначается 6 инъекций препарата с интервалами в 4 недели.

Безопасность и эффективность препарата Ксофиго при получении пациентом более 6 инъекций не изучались.

Более подробная информация по расчету необходимого для введения объема препарата приведена в части 12.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность препарата Ксофиго не изучались у пациентов с нарушением

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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.

Пациенты с нарушением функции почек

В клиническом исследовании III фазы не наблюдалось значимых различий безопасности или эффективности препарата Ксофиго 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-223 хлорида через почки является минимальной, и его выведение осуществляется главным образом через кишечник, предполагается, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетические показатели радия-223 хлорида.

Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Ксофиго не изучались у детей и подростков до 18 лет. Опыт применения препарата у детей с раком предстательной железы отсутствует.

Способ применения

Препарат Ксофиго 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 %.

Информация по работе с радиофармацевтическими препаратами приведена в разделе 6.6. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в части 12.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препарата Ксофиго в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизоном/преднизолоном противопоказано (см. раздел 4.3.).

Клиническая эффективность и безопасность одновременного начала терапии препаратом Ксофиго, 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 препарат Ксофиго 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 препарат Ксофиго после лечения абиратерона ацетатом в комбинации с преднизоном/преднизолоном и наоборот, ограничены. Учитывая период полувыведения радия хлорида (223Ra) и абиратерона, терапию препаратом Ксофиго 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 препарата Ксофиго.

Подавление функции костного мозга

Сообщалось о случаях подавления функции костного мозга (тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, панцитопения) у пациентов, получавших терапию препаратом Ксофиго (см. раздел 4.8.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Следует проводить общий анализ крови у пациентов перед каждой инъекцией препарата Ксофиго. Перед первым введением препарата абсолютное число нейтрофилов (АЧН) должно быть ≥ 1,5 x 10^9/л, количество тромбоцитов ≥ 100 x 10^9/л и гемоглобин ≥ 10,0 г/дл. Перед последующими введениями препарата АЧН должно быть ≥ 1,0 x 10^9/л, количество тромбоцитов ≥ 50 x 10^9/л. Если, несмотря на проведение поддерживающей терапии, данные показатели не нормализуются в течение 6 недель после последнего введения препарата Ксофиго, 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 препаратом Ксофиго, не установлены. Имеющиеся ограниченные данные показывают, что пациенты получавшие химиотерапию после терапии препаратом Ксофиго, 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 препарата Ксофиго у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом не изучались. Поскольку препарат Ксофиго выводится через кишечник, радиоактивное излучение может привести к обострению острого воспалительного заболевания кишечника. Следует внимательно оценивать соотношение пользы и риска при назначении препарата Ксофиго 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 Ксофиго.

Переломы костей

У пациентов с переломами костей ортопедическую стабилизацию переломов следует

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

выполнить до начала или возобновления терапии препаратом Ксофиго.

Остеонекроз челюсти

У пациентов, получавших терапию бисфосфонатами и препаратом Ксофиго, 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 препарата Ксофиго в сравнении с 0,33% у пациентов (1/301) в группе, 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 Ксофиго 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 препарата Ксофиго не сообщалось о вторичных онкологических заболеваниях на фоне терапии препаратом при последующем наблюдении до трех лет.

Токсическое поражение желудочно-кишечного тракта

Терапия препаратом Ксофиго 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.

Контрацепция у мужчин

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 Ксофиго (см. раздел 4.6.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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. Это следует принимать во внимание при назначении препарата пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические исследования взаимодействия препарата Ксофиго с другими препаратами не проводились.

Существует вероятность взаимодействия препарата Ксофиго с кальцием и фосфатами. Следует прекратить прием препаратов, содержащих данные вещества и/или витамин D за несколько дней до начала терапии препаратом Ксофиго.

Сочетанное проведение химиотерапии и терапии препаратом Ксофиго может оказывать аддитивное действие на подавление функции костного мозга (см. раздел 4.4.). Безопасность и эффективность сочетанной химиотерапии и терапии препаратом Ксофиго не установлены.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин

Не проводилось исследований применения препарата Ксофиго 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 препаратом Ксофиго.

Беременность и лактация

Препарат Ксофиго не применяется у женщин.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Ксофиго на фертильность человека отсутствуют.

Данные исследований на животных показали возможность риска негативного влияния препарата Ксофиго на фертильность. Мужчинам следует проконсультироваться относительно консервации спермы перед началом терапии.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препарата Ксофиго основывается на данных клинических исследований с участием 600 пациентов, получавших терапию в клинических исследованиях III фазы.

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

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при применении препарата Ксофиго были тромбоцитопения и нейтропения (см. раздел 4.4. и подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже).

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, отмеченные при применении препарата Ксофиго 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 (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

Тромбоцитопения (все степени) наблюдалась у 11,5 % пациентов, получавших терапию препаратом Ксофиго и у 5,6 % пациентов, получавших плацебо. Тромбоцитопения 3-й и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4-й степени наблюдалась у 6,3 % пациентов, получавших препарат Ксофиго 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, принимавших препарат Ксофиго, в сравнении с 0,8 % у пациентов, принимавших плацебо) в сравнении с пациентами, которые ранее получали доцетаксел (8,9 % у пациентов, принимавших препарат Ксофиго, 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 препаратом Ксофиго, и у 6,7 % пациентов, получавших плацебо. Тромбоцитопения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 5,9 % пациентов, получавших препарат Ксофиго, и у 6,7 % пациентов, получавших плацебо (см. раздел 4.4.).

Сообщалось о случаях нейтропении (все степени) у 5 % пациентов, получавших терапию препаратом Ксофиго, и у 1 % пациентов, получавших плацебо. Нейтропения 3-й и 4-й степени наблюдалась у 2,2 % пациентов, получавших препарат Ксофиго, 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 препарат Ксофиго, и 0,8 % у пациентов, принимавших плацебо) в сравнении с пациентами, которые ранее получали доцетаксел (3,2 % у пациентов, принимавших препарат Ксофиго, 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 препарата Ксофиго.

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 препарат Ксофиго, и у 0 % пациентов, получавших плацебо.

Вторичные злокачественные опухоли

Терапия препаратом Ксофиго 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 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В клинических исследованиях препарата Ксофиго не сообщалось о вторичных онкологических заболеваниях на фоне терапии препаратом 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, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Не сообщалось о случаях непреднамеренной передозировки препарата Ксофиго в клинических исследованиях.

Лечение

Специфический антидот отсутствует.

В случае непреднамеренной передозировки препарата Ксофиго 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 препарата Ксофиго, 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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Код АТХ: V10XX03

Механизм действия

Ксофиго является препаратом, терапевтическое действие которого обусловлено эмиссией α-частиц.

Действующее вещество препарата Ксофиго, 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 препарата 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 препарата Ксофиго его биодоступность составляет 100 %.

Распределение

После внутривенного введения изотоп радия (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 препарата оставалось в системном кровотоке через 15 минут после введения. Около 4 % введенной дозы препарата 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 отмечалось значительного накопления изотопа радия в таких органах, как сердце, печень, почки, мочевой пузырь и селезенка через 4 часа после инъекции.

Биотрансформация

Изотоп радия (радий-223) подвергается радиоактивному распаду и не метаболизируется.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 препарата (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 препарата Ксофиго не изучались у детей и подростков до 18 лет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

натрия хлорид

натрия цитрат

хлористоводородная кислота

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

Хранить в соответствии с СанПиН 2.6.1.2523-09 «Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009)» и СП 2.6.1.2612-10 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 мл раствора препарата (6600 кБк на референтную дату) во флакон из бесцветного стекла I гидролитического класса, вместимостью 10 мл, укупоренный резиновой пробкой серого цвета с колпачком алюминиевым.

Флакон снабжен пластиковой крышкой и пластиковым донышком и обернут клейкой прозрачной пленкой. Каждый флакон и два влагопоглощающих диска из целлюлозы (снизу флакона) помещают в свинцовый контейнер, покрытый снаружи серым пластиком.

По 1 свинцовому контейнеру с листком-вкладышем в картонную коробку типа А для транспортирования радиоактивных веществ.

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 Ксофиго должна осуществляться в соответствии с «Нормами радиационной безопасности (НРБ-99/2009)» и «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)». Радиофармацевтический препарат Ксофиго 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 Ксофиго 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 Ксофиго 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 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

требованиями. Следует соблюдать осторожность при контакте с материалами (например, постельное белье), использовавшимися пациентами. Поскольку введенная активная доза препарата Ксофиго, как правило, менее 8 МБк, воздействие внешнего облучения на персонал при контакте с пациентом, получающим терапию препаратом Ксофиго, 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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Телефон: +7 (495) 231 12 00

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

11. ДОЗИМЕТРИЯ

Расчет лучевой нагрузки основывается на клинических данных по биораспределению препарата Ксофиго. 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 препарата Ксофиго для кишечника, красного костного мозга и костной ткани/остеогенных клеток с учетом биораспределения и характерных особенностей препарата.

Таблица 1. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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
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 препарата Ксофиго 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 Ксофиго представляет собой прозрачный бесцветный раствор. При изменении цвета, обнаружении видимых частиц или дефекта упаковки препарат применять нельзя.

Препарат Ксофиго представляет собой раствор, готовый к применению. Не следует разводить или смешивать препарат Ксофиго 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);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

- 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.

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

Суммарный объем вводимого раствора для каждого пациента рассчитывается по формуле:

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

Таблицы значений коэффициента радиоактивного распада радия-223 в день N относительно референтной даты

Таблица 2. 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
13	0,45
14	0,43

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Таблица 3. 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 Ксофиго 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 4. 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 Ксофиго относительно референтной даты	Коэффициент радиоактивного распада радия-223
-14	2,38
-13	2,24
-12	2,11
-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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.06.2025 № 15102
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

-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.

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

Общая характеристика лекарственного препарата Ксофиго доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.