

ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xofīgo 1000 kBq/ml šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

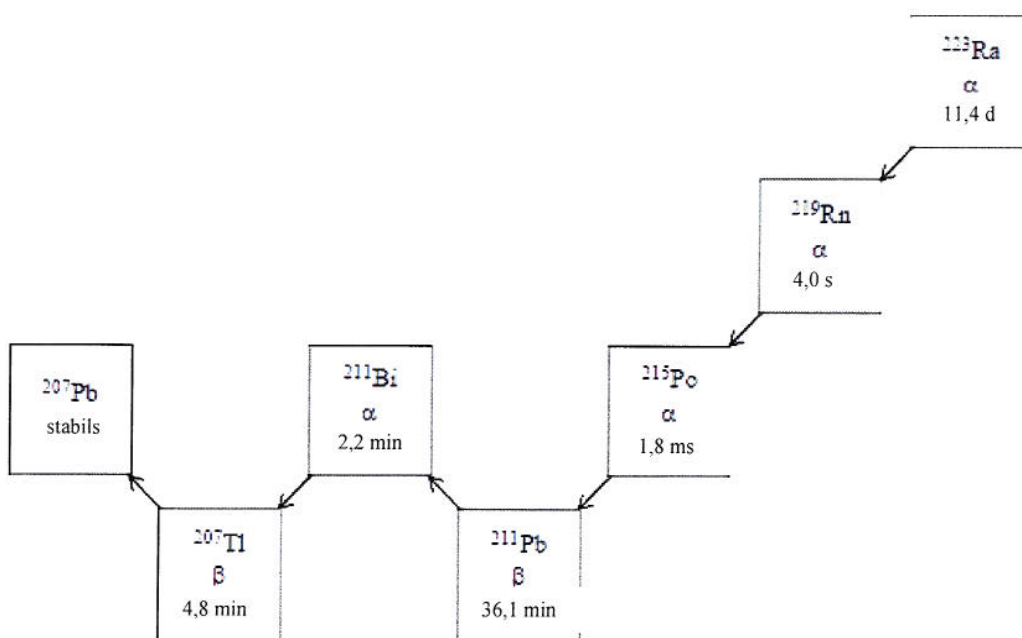
Viens ml šķīduma satur 1000 kBq rādija Ra 223 dihlorīda (radii Ra 223 dichloridum), kas atbilst 0,53 ng rādija-223 atsaucēs datumā. Rādijs šķīdumā atrodas brīvu jonu veidā.

Viens flakons satur 6 ml šķīduma (6,0 MBq rādija-223 dihlorīda atsaucēs datumā).

Rādijs-223 izstaro alfa daļiņas, un tā pussabrukšanas periods ir 11,4 dienas. Rādija-223 specifiskā aktivitāte ir 1,9 MBq/ng.

Rādija-223 sešpakāpju sabrukšana līdz svinam-207 notiek, veidojoties blakusproduktiem ar īsu pussabrukšanas periodu un izdaloties alfa, beta un gamma starojumam ar dažādu enerģijas pakāpi un emisijas iespējamību. 95,3% no rādija-223 un tā sabrukšanas blakusproduktu izstarotās enerģijas veido alfa daļiņas (enerģijas diapazons no 5,0-7,5 MeV). 3,6% starojuma veido beta daļiņas (vidējā enerģija ir 0,445 MeV un 0,492 MeV) un 1,1% starojuma veido gamma starojums (enerģijas diapazons 0,01-1,27 MeV).

1. attēls. Rādija-223 sabrukšanas ķēde ar fizikālajiem pussabrukšanas periodiem un sabrukšanas veidu



Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Viens ml šķīduma satur 0,194 mmol (atbilst 4,5 mg) nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijai.

Dzidrs, bezkrāsains izotonisks šķīdums, kura pH ir diapazonā no 6,0 līdz 8,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xofīgo ir paredzēts pieaugušo ārstēšanai, kuri slimo ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un nezināmām metastāzēm orgānos.

4.2. Devas un lietošanas veids

Xofīgo drīkst ievadīt tikai personas, kurām atļauts rīkoties ar radiofarmaceutiskiem līdzekļiem tiem speciāli paredzētā klīniskā vidē (skatīt 6.6. apakšpunktā), un pēc tam, kad pacientu izmeklējis kvalificēts ārsts.

Devas

Xofīgo aktivitātes deva ir 50 kBq uz kg ķermeņa masas, ko ievada ik pēc 4 nedēļām kopumā 6 injekcijas.

Drošums un efektivitāte, lietojot vairāk nekā 6 Xofīgo injekcijas, nav pētīts.

Sīkāku informāciju par ievadāmā tilpuma aprēķināšanu skatīt 12. apakšpunktā.

Gados vecāki pacienti

III fāzes pētījumā gados vecākiem pacientiem (vecumā ≥ 65 gadiem) un jaunākiem pacientiem (vecumā < 65 gadiem) nenovēroja vispārējas drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Xofīgo drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Tā kā rādījs-223 netiek metabolizēts aknās vai izvadīts ar žulti, nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt rādija-223 dihlorīda farmakokinētiku.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [KrKL]: no 50 līdz 80 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru funkciju nenovēroja būtiskas drošuma vai efektivitātes atšķirības. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar vidēji smagiem (KrKL: no 30 līdz 50 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem (KrKL < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā dati nav pieejami.

Tomēr, tā kā izdalīšanās ar urīnu ir neliela un galvenais eliminācijas ceļš ir izdalīšanās ar fēcēm, nav paredzams, ka nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt rādija-223 dihlorīda farmakokinētiku.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Xofīgo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pētīta. Šīs zāles nav piemērotas lietošanai pediātriskā populācijā prostatas vēža indikācijai.

Lietošanas veids

Xofigo paredzēts intravenozai lietošanai. Tas jāievada lēnas injekcijas veidā (parasti līdz 1 minūtei).

Pirms un pēc Xofigo injekcijas intravenozās piekļuves līnija vai kanīle jāizskalo ar izotonisku 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijai.

Sīkākus ieteikumus par zāļu lietošanu skatīt 6.6. un 12. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Nav zināmas kontrindikācijas Xofigo lietošanai.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kaulu smadzeņu nomākums

Pacientiem, kuri ārstēti ar Xofigo, ziņots par kaulu smadzeņu nomākumu, īpaši trombocitopēniju, neitropēniju, leukopēniju un pancitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktā).

Tāpēc sākuma stāvoklī un pirms katras Xofigo devas ievadīšanas pacientiem jāveic hematoloģiskā izmeklēšana. Pirms pirmās ievadīšanas absolūtajam neitrofilo leukocītu skaitam (ANS) jābūt $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocītu skaitam $\geq 100 \times 10^9/l$ un hemoglobīna koncentrācijai $\geq 10,0$ g/dl. Pirms atkārtotas ievadīšanas ANS jābūt $\geq 1,0 \times 10^9/l$ un trombocītu skaitam $\geq 50 \times 10^9/l$. Ja, neskatoties uz standarta aprūpi, 6 nedēļu laikā pēc pēdējās Xofigo ievadīšanas rādītāji neuzlabojas līdz šīm vērtībām, ārstēšanu ar Xofigo drīkst turpināt tikai pēc rūpīgas ieguvuma/riska izvērtēšanas.

Ārstējot pacientus, kuriem ir norādes par kaulu smadzeņu rezervju izsīkumu, piemēram, pēc iepriekšējas ķīmijterapijas ar citotoksiskām zālēm un/vai staru terapijas (EBRT) vai prostatas vēža pacientiem ar progresējošu difūzu infiltrāciju kaulos (EOD4; „superscan”), jāievēro piesardzība. III fāzes pētījumā pacientiem tika novērota tādu hematoloģisku blakusparādību kā neitropēnija un trombocitopēnija biežuma paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Citotoksiskas ķīmijterapijas, kas veikta pēc ārstēšanas ar Xofigo, efektivitāte un drošums nav noteikta. Ir pieejami ierobežoti dati, kas liecina, ka pacientiem, kuri saņēmuši ķīmijterapiju pēc Xofigo, ir līdzīgi hematoloģiskie rādītāji, salīdzinot ar pacientiem, kuri ķīmijterapiju saņēmuši pēc placebo (skatīt arī 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība un ulcerozais kolīts

Xofigo drošums un efektivitāte pacientiem ar Krona slimību un ulcerozo kolītu nav pētīta. Tā kā Xofigo izdalās ar fecēm, radiācija var izraisīt akūtas zarnu iekaisuma slimības paasinājumu. Pirms Xofigo lietošanas pacientiem ar akūtu zarnu iekaisuma slimību rūpīgi jāizvērtē riska un ieguvuma attiecība.

Muguras smadzeņu kompresija

Pacientiem ar draudošu vai diagnosticētu muguras smadzeņu kompresiju pirms Xofigo terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāpabeidz standarta ārstēšana atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Kaulu lūzumi

Pacientiem ar kaulu lūzumiem pirms Xofigo terapijas uzsākšanas vai turpināšanas jāveic lūzumu ortopēdiska stabilizācija.

Žokļa osteonekroze

Pacientiem, kurus ārstē ar bifosfonātiem un Xofigo, nevar izslēgt paaugstinātu žokļa osteonekrozes (*ONJ – osteonecrosis of the jaw*) rašanās risku. III fāzes pētījumā ONJ novērota 0,67% pacientu (4/600) Xofigo grupā, salīdzinot ar 0,33% pacientu (1/301) placebo grupā. Tomēr visi pacienti ar žokļa osteonekrozi iepriekš vai vienlaicīgi bija saņēmuši bifosfonātus (piemēram, zoledronskābi) un iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju (piemēram, docetakselu).

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Xofigo lietošana palielina pacienta kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma devu. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma deva var būt saistīta ar palielinātu vēža un iedzimtu defektu veidošanās risku. Īpaši var palielināties osteosarkomas, mielodisplastiskā sindroma un leukozes risks. Klīnisko pētījumu novērošanas perioda laikā līdz trīs gadiem nav ziņots par Xofigo izraisīta vēža gadījumiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Atkarībā no ievadītā tilpuma šīs zāles var saturēt līdz 2,35 mmol (54 mg) nātrija katrā devā. Jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nevar izslēgt mijiedarbību ar kalciju un fosfātiem, tāpēc jāapsver šo vielu un/vai D vitamīna lietošanas pārtraukšana dažas dienas pirms Xofigo terapijas uzsākšanas.

Lietojot Xofigo vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, iespējams papildu kaulu smadzeņu nomākums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte, lietojot Xofigo vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem

Nav veikti Xofigo reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem.

Tā kā starojums var ietekmēt spermatogēnēzi, vīriešiem jāiesaka ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešus pēc ārstēšanas beigām lietot efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Xofigo nav paredzēts lietošanai sievietēm. Xofigo nedrīkst lietot sievietēm, kurām iestājusies grūtniecība vai kurām varētu būt iestājusies grūtniecība, vai kuras baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par Xofigo ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami.

Ņemot vērā pētījumus ar dzīvniekiem, pastāv risks, ka Xofigo radītais starojums var nelabvēlīgi ietekmēt fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Vīriešiem pirms ārstēšanas uzsākšanas jākonsultējas par spermas iekonservēšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav iegūti pierādījumi un nav arī paredzams, ka Xofigo varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Vispārējais Xofigo drošuma profils ir sagatavots, par pamatu izmantojot datus no 600 pacientiem, kas III fāzes pētījumā ārstēti ar Xofigo.

Pacientiem, kuri lietoja Xofigo, **visbiežāk** novēroja šādas nevēlamās blakusparādības ($\geq 10\%$): caureju, sliktu dūšu, vemšanu un trombocitopēniju.

Visnopietnākās blakusparādības bija šādas: trombocitopēnija un neitropēnija (skatīt 4.4. apakšpunktu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums” turpmāk).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības, kas novērotas Xofigo lietošanas laikā, ir attēlotas turpmākajā tabulā (skatīt 1.tabulu). Tās klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai. Konkrētas reakcijas, tās sinonīmu un saistīto stāvokļu apzīmēšanai izmantots vispiemērotākais MedDRA termins. Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības klasificētas atbilstoši to biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās zāļu izraisītās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri lietoja Xofigo

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Neitropēnija, pancitopēnija, leukopēnija	Limfopēnija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, vemšana, slikta dūša		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Reakcijas injekcijas vietā	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Trombocitopēnija un neitropēnija

Trombocitopēnija (visas pakāpes) veidojās 11,5% pacientu Xofigo grupā un 5,6% pacientu placebo grupā. 6,3% pacientu Xofigo grupā un 2% pacientu placebo grupā novēroja 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kopumā 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju retāk novēroja pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu (2,8% pacientu Xofigo grupā salīdzinājumā ar 0,8% pacientu placebo grupā), salīdzinājumā ar pacientiem, kas iepriekš lietojuši docetakselu (8,9% Xofigo grupā salīdzinājumā ar 2,9% pacientu placebo grupā). EOD4 („superscan”) pacientiem trombocitopēniju (visas pakāpes) novēroja 19,6% Xofigo grupā un 6,7% placebo grupā. 3. un 4. pakāpes trombocitopēniju novēroja 5,9% pacientu Xofigo grupā un 6,7% placebo grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Par neitropēniju (visas pakāpes) ziņoja 5% pacientu Xofigo grupā un 1% pacientu placebo grupā. 2,2% pacientu Xofigo grupā un 0,7% pacientu placebo grupā novēroja 3. un 4. pakāpes neitropēniju. Kopumā 3. un 4. pakāpes neitropēniju retāk novēroja pacientiem, kas iepriekš nebija saņēmuši docetakselu (0,8% pacientu Xofigo grupā salīdzinājumā ar 0,8% pacientu placebo grupā), salīdzinājumā ar pacientiem, kas iepriekš lietojuši docetakselu (3,2% pacientu Xofigo grupā salīdzinājumā ar 0,6% pacientu placebo grupā).

I fāzes pētījumā zemākos neitrofilo leukocītu un trombocītu rādītājus novēroja 2 līdz 3 nedēļas pēc intravenozas vienreizējas Xofigo devas ievadīšanas.

Reakcijas injekcijas vietā

1,2% pacientu Xofigo grupā un 0% pacientu placebo grupā tika ziņots par 1. un 2. pakāpes reakcijām injekcijas vietā, piemēram, eritēmu, sāpēm un tūsku.

Sekundāri ļaundabīgie audzēji

Xofigo lietošana palielina pacienta kopējo ilgtermiņa kumulatīvo starojuma devu. Ilgtermiņa kumulatīvā starojuma deva var būt saistīta ar palielinātu vēža un iedzimtu defektu veidošanās risku. Īpaši var palielināties osteosarkomas, mielodisplastiskā sindroma un leukozes risks. Klīnisko pētījumu novērošanas perioda laikā līdz trīs gadiem nav ziņots par Xofigo izraisīta vēža gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot:

Zāļu valsts aģentūra

Jersikas iela 15

Rīga, LV 1003

Tālr.: +371 67078400

Fakss: +371 67078428

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā nav ziņots par nejausu Xofigo pārdozēšanu.

Specifisks antidots nav pieejams. Nejausas pārdozēšanas gadījumā jānodrošina vispārēja balstterapija, tai skaitā iespējamās hematoloģiskās un gastrointestinālās toksicitātes uzraudzība.

I fāzes klīniskajā pētījumā tika izvērtētas vienreizējas Xofigo aktivitātes devas līdz 250 kBq uz kg ķermeņa masas, un netika novērota no devas atkarīga toksicitāte.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dažādi radiofarmaceutiski terapeitiski līdzekļi, ATĶ kods: V10XX03

Darbības mehānisms

Xofigo ir terapeitisks alfa daļiņas izstarojošs farmaceutisks līdzeklis.

Tā aktīvā daļa – rādija-223 izotops (rādija-223 dihlorīda veidā) imitē kalciju un selektīvi mērķtiecīgi iedarbojas uz kauliem, it īpaši kaulu metastāžu zonām, veidojot kompleksus ar kaulu minerālu hidroksiapatītu. Lielā lineārā enerģija, ko rada alfa daļiņas izstarojošā viela (80 keV/mikrometrā), izraisa DNS dubultspirāles augstfrekvences lūzumus blakus esošajās audzēja šūnās, radot spēcīgu citotoksisku iedarbību. Papildus efekti uz audzēja mikrovidi, tai skaitā osteoblastiem un osteoklastiem, arī ietekmē *in vivo* efektivitāti. Rādija-223 izstaroto alfa daļiņu diametrs ir mazāks nekā 100 mikrometri (mazāks nekā 10 šūnu diametri), kas līdz minimumam samazina apkārtējo normālo audu bojājumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

II fāzes randomizētā pētījumā, salīdzinot ar placebo, novēroja būtisku atšķirību par labu Xofigo attiecībā uz visiem pieciem kaulu vielmaiņas biomarkieriem serumā (kaulu veidošanās marķieri: kaulu sārmainā fosfatāze [SF], kopējā SF un I tipa prokolagēna N propeptīds [PINP], kaulu resorbcijas marķieri: I tipa kolagēna C termināla šķērssaites telopeptīds [*C-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen* – S-CTX-I] un I tipa kolagēna šķērssaites C telopeptīds [*type I collagen crosslinked C-telopeptide* – ICTP]).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Xofigo klīnisko drošumu un efektivitāti izvērtēja dubultmaskētā, randomizētā, vairāku devu III fāzes daudzcentru pētījumā (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi un simptomātiskām metastāzēm kaulos. Pacienti ar metastāzēm iekšējos orgānos un ļaundabīgu limfadenopātiju, kas pārsniedza 3 cm, tika izslēgti no pētījuma.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra laiku līdz simptomātiskiem skeleta sistēmas notikumiem (SSN), SF un PSA progresēšanu.

Iepriekš plānotās starpposmu analīzes (apstiprinošā analīzes) beigu datumā pētījumā kopumā bija randomizēti 809 pacienti; ievērojot randomizācijas attiecību 2:1, pacienti tika iekļauti grupā, kas saņēma 6 ciklus Xofigo, intravenozi ievadot 50 kBq/kg ik pēc 4 nedēļām (N=541) kopā ar vislabāko standarta aprūpi, vai grupā, kas saņēma atbilstošu placebo kopā ar vislabāko standarta aprūpi (N=268). Vislabākā standarta aprūpe ietvēra, piemēram, lokālu ārējo staru terapiju, bifosfonātu, kortikosteroīdu, antiandrogēnu, estrogēnu, estramustīna vai ketokonazola lietošanu.

Pirms krusteniskā dizaina īstenošanas (t.i., piedāvājuma pacientiem placebo grupā lietot Xofigo terapiju) 921 randomizētajam pacientam tika veikts drošuma un kopējās dzīvildzes aprakstošās analīzes precizējums.

Demogrāfiskie dati un slimības raksturojums sākuma stāvoklī (starpposmu analīzes populācija) Xofigo un placebo grupā bija līdzīgs; turpmāk attēloti Xofigo grupas rādītāji:

- vidējais pacientu vecums bija 70 gadi (diapazons no 49 līdz 90 gadiem);
- 87% iekļauto pacientu kopējais punktu skaits pēc *ECOG* vispārējā veselības stāvokļa klasifikācijas bija 0-1;
- 41% pacientu lietoja bifosfonātus;
- 42% pacientu nebija iepriekš saņēmuši docetakselu, jo atteicās to lietot vai bija nepiemēroti šādai terapijai;
- 46% pacientu nenovēroja sāpes vai tie atbilda 1. pakāpei pēc *WHO* klasifikācijas (asimptomātiski vai mazsimptomātiski), un 54% novēroja sāpes vai tie atbilda 2-3. pakāpei pēc *WHO* klasifikācijas;
- 16% pacientu bija < 6 metastāzes kaulos, 44% pacientu bija no 6 līdz 20 metastāzēm kaulos, 40% pacientu bija vairāk nekā 20 metastāzes kaulos vai novēroja intensīvu simetrisku aktivitāti kaulos (*superscan*).

Ārstēšanas perioda laikā 83% pacientu vienlaicīgi lietoja luteinizētājhormona relīzinhormona (LHRH) agonistus un 26% pacientu – antiandrogēnus.

Gan starpposmu analīzē, gan papildinātajā analīzē konstatēja būtiski ilgāku kopējo dzīvildzi grupā, kas lietoja Xofigo kopā ar vislabāko standarta aprūpi, salīdzinājumā ar pacientiem, kas lietoja placebo kopā ar vislabāko standarta aprūpi (skatīt 2. tabulu un 2. attēlu). Ar prostatas vēzi nesaistītu nāves gadījumu biežums placebo grupa bija augstāks (26/541, 4,8% Xofigo grupā un 23/268, 8,6 % placebo grupā).

2. tabula. Dzīvildzes rezultāti III fāzes pētījumā ALSYMPCA

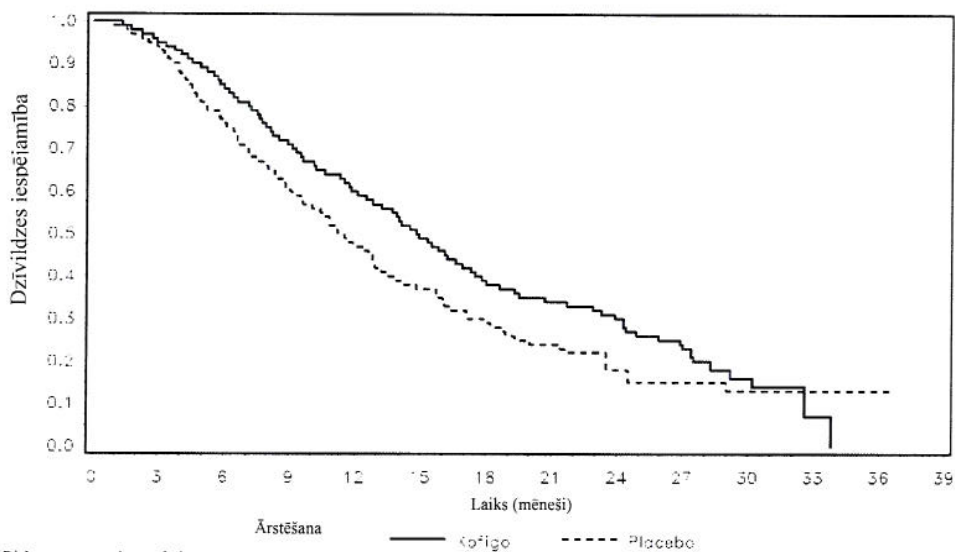
	Xofigo	Placebo
Starpposmu analīze	N = 541	N = 268
Nāves gadījumu skaits (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	14,0 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,695 (0,552 – 0,875)	
p-vērtība ^a (divpusējā)	0,00185	
Papildinātā analīze	N = 614	N = 307
Nāves gadījumu skaits (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Vidējā kopējā dzīvildze (mēneši) (95% TI)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Riska attiecība ^b (95% TI)	0,695 (0,581 – 0,832)	

TI = ticamības intervāls

^a Efektivitātes dēļ 3. fāzes pētījums ALSYMPCA tika pārtraukts pēc starpposmu analīzes. Tā kā papildinātās analīzes dati sniegti tikai aprakstošos nolūkos, p-vērtība nav norādīta.

^b Riska attiecība (Xofigo salīdzinājumā ar placebo) < 1 ir labvēlīga Xofigo.

2. attēls. Kopējās dzīvildzes līknes pēc Kaplāna-Meijera analīzes (papildinātā analīze)



Riska grupas pacientu skaits

Xofigo	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	4	0	0
Placebo	307	282	225	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Starpposmu analīzē un papildinātajā analīzē tika konstatēta arī būtiska visu galveno sekundāro mērķa kritēriju uzlabošanās Xofigo grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (skatīt 3. tabulu). Iegūtos datus par laiku līdz SF progresēšanai apstiprināja statistiski ticamā priekšrocība attiecībā uz SF normalizēšanos un SF atbildes reakciju 12. nedēļā.

3. tabula. Sekundārie mērķa kritēriji III fāzes pētījumā ALSYMPCA (starposma analīze)

		Biežums		Laika līdz notikumam analīze (95% TI)			
		[pacientu skaits (%)]		[vidējais mēnešu skaits]		Riska attiecība < 1 ir labvēlīga Xofigo	p vērtība (aparakstošā analīze)
		Xofigo N = 541	Placebo N = 268	Xofigo N = 541	Placebo N = 268		
Simptomātisks skeleta sistēmas notikums (SSN)	SSN saliktais mērķa kritērijs ^a	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NA) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Ārējā apstarošana sāpju mazināšanai	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (12,9–NA)	10,8 (7,9–NA)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Muguras smadzeņu kompresija	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NA	NA	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Ķirurģiska iejaukšanās	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NA	NA	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Kaulu lūzumi	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NA	NA	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Kopējā SF progresēšana ^c		79 (14,6%)	116 (43,3%)	NA	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
PSA progresēšana ^d		288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	< 0,00015

SF = sārmainā fosfatāze; TI = ticamības intervāls; NA = nav aprēķināms; PSA = prostatas specifiskais antigēns; SSN = simptomātisks skeleta sistēmas notikums

a Definēts kā jebkura turpmāk minētā notikuma iestāšanās: ārējā apstarošana sāpju mazināšanai vai patoloģisks lūzums, vai muguras smadzeņu kompresija, vai ar audzēju saistīta ortopēdiska ķirurģiska iejaukšanās

b Nav aprēķināms nepietiekamā notikumu skaita dēļ attiecībā pret mediānu

c Definēts kā $\geq 25\%$ palielinājums salīdzinājumā ar sākuma stāvokli/zemāko vērtību.

d Definēts kā $\geq 25\%$ palielinājums un absolūtās vērtības palielinājums par ≥ 2 ng/ml salīdzinājumā ar sākuma stāvokli/zemāko vērtību.

Apakšgrupu dzīvildzes analīze

Analizējot apakšgrupu dzīvildzi, apstiprinājās konsekvents dzīvildzes ieguvums Xofigo terapijas grupā, neatkarīgi no kopējās sārmainās fosfatāzes (SF) rādītājiem, vienlaicīgas bifosfonātu lietošanas randomizācijas brīdī un iepriekšējās docetaksela lietošanas.

Dzīves kvalitāte

III fāzes pētījumā ALSYMPCA tika novērtēta ar veselību saistītā dzīves kvalitāte (VSDK), izmantojot speciālas anketas: *EQ-5D* (vispārēja metode) un *FACT-P* (prostatas vēzim specifiska metode). Abās grupās novēroja dzīves kvalitātes zudumu. Salīdzinot ar placebo, Xofigo lietošana bija saistīta ar būtiski augstāku dzīves kvalitāti pētījuma laikā, nosakot *EQ-5D* lietderīguma indeksa punktu skaitu (-0,040 salīdzinājumā ar -0,109; $p = 0,001$), *EQ-5D* veselības stāvokļa punktu skaitu pēc paša pacienta aizpildītas vizuāli-analogās skalas (*Visual Analogue Scale – VAS*) (-2,661 salīdzinājumā ar -5,860; $p = 0,018$) un *FACT-P* kopējo punktu skaitu (-3,880 salīdzinājumā ar -7,651; $p = 0,006$), bet nesasniedza publicētās minimāli nozīmīgas atšķirības. Ir ierobežoti pierādījumi tam, ka VSDK zudums pārsniedz ārstēšanas periodu.

Sāpju mazināšana

III fāzes pētījuma ALSYMPCA Xofigo grupā iegūtie rezultāti par laiku līdz ārējai apstarošanai (ĀA) sāpju mazināšanai un fakts, ka mazāk pacientu ziņoja par kaulu sāpēm kā nevēlamu notikumu, liecina par pozitīvo ietekmi uz kaulu sāpēm.

Turpmāka ārstēšana ar citotoksiskām vielām

Pētījumā ALSYMPCA, kurā tika izmantota randomizācijas attiecība 2:1, 93 (17%) pacientu Xofigo grupā un 54 (16,8%) pacientu placebo grupā dažādos laika periodos pēc pēdējās ārstēšanas saņēma citotoksisku ķīmijterapiju. Starp abām grupām nenovēroja atšķirības laboratoriskajos hematoloģiskajos rādītājos.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Xofigo visās prostatas vēža pediatrikās populācijas apakšgrupās (izņemot rādomiosarkomu) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vispārējs ievads

Dati par farmakokinētiku, biosadalījumu un dozimetriju iegūti 3 I fāzes pētījumos. Dati par farmakokinētiku iegūti 25 pacientiem, kas lietoja aktivitātes devas diapazonā no 46 līdz 250 kBq/kg. Dati par farmakokinētiku, biosadalījumu un dozimetriju iegūti 6 pacientiem, kas divas reizes ar 6 nedēļu intervālu lietoja 100 kBq/kg aktivitātes devu, un 10 pacientiem, kas lietoja 50, 100 vai 200 kBq/kg aktivitātes devu.

Uzsūkšanās

Xofigo ievada intravenozas injekcijas veidā un tādējādi tā biopieejamība ir 100%.

Izklīde un uzkrāšanās orgānos

Pēc intravenozas injekcijas rādijs-223 ātri atstāj asins cirkulāciju un galvenokārt uzkrājas kaulos un kaulu metastāzēs vai izdalās zarnās.

Piecpadsmit minūtes pēc injekcijas apmēram 20% injicētās vielas atrodamas asinīs. Pēc 4 stundām apmēram 4% injicētās vielas atrodas asinīs, bet 24 stundās pēc injekcijas tās daudzums ir samazinājies līdz mazāk nekā 1%. Sadalījuma tilpums ir lielāks nekā asins tilpums, kas norāda par sadalījumu perifērajos nodalījumos.

10 minūtes pēc injekcijas aktivitāte tiek novērota kaulos un zarnās. 4 stundas pēc injekcijas aktivitātes līmenis kaulos bija diapazonā no 44% līdz 77%.

Citos orgānos, piemēram, sirdī, aknās, nierēs, urīnpūslī un liesā, 4 stundas pēc injekcijas nenovēroja būtisku uzkrāšanos.

Biotransformācija

Rādijs-223 ir izotops, kas noārdās un netiek metabolizēts.

Eliminācija

Galvenais eliminācijas ceļš no organisma ir izdalīšanās ar fecēm. Apmēram 5% izdalās ar urīnu, un nav iegūti pierādījumi par hepatobiliāro izdalīšanos.

Veicot visa ķermeņa mērījumus 7 dienas pēc injekcijas (pēc sabrukšanas korekcijas), konstatēts, ka vidēji 76% no ievadītās vielas ir izdalījusies no organisma. Rādijs-223 dihlorīda eliminācijas ātrumu no kuņģa-zarnu trakta ietekmē lielā zarnu tranzīta ātruma variabilitāte populācijā – vēdera izejas normas diapazons ir no vienas reizes dienā līdz vienai reizei nedēļā.

Linearitāte/nelinearitāte

Analizētajā aktivitātes devu (diapazonā no 46 līdz 250 kBq/kg) novēroja lineāru rādija-223 dihlorīda farmakokinētiku.

Pediātriskā populācija

Xofigo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte

Vienreizējas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurkām galvenā atradne bija samazināts ķermeņa masas pieaugums, hematoloģiskas izmaiņas, samazināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija serumā un mikroskopiskas izmaiņas kaulu smadzenēs (hematopoēzes šūnu izsīkums, fibroze), liesā (sekundāra hematopoēze ārpus kaulu smadzenēm) un kaulos (osteocītu, osteoblastu, osteoklastu izsīkums, fibrozi kaulu bojājumi, pārtraukumi/deorganizācija epifizārajās/augšanas plātnītēs). Šī atradne bija saistīta ar starojuma izraisītiem hematopoēzes traucējumiem un osteoģenēzes palēnināšanos, un to novēroja, sākot ar zemāko aktivitātes devu 20 kBq uz ķermeņa masas kg (deva, kas atbilst 0,4 daļai no klīniski ieteicamās devas).

Suņiem hematoloģiskas izmaiņas novēroja, sākot ar zemāko aktivitātes devu – 50 kBq/kg, kas ir klīniski ieteicamā deva. No devas atkarīgu mielogēniskā toksicitāti novēroja suņiem pēc rādija-223 dihlorīda 450 kBq uz ķermeņa masas kg vienreizējas ievadīšanas (9 reizes lielāka aktivitātes deva par klīniski ieteicamo).

Pēc atkārtotas klīniski rekomendētās 50 kBq/kg aktivitātes devas lietošanas vienu reizi 4 nedēļās 6 mēnešus diviem suņiem attīstījās iegurnā kaulu lūzumi bez dislokācijas. Sakarā ar dažādas pakāpes citas lokalizācijas trabekulāro kaulu osteolīzi ārstētajiem dzīvniekiem nevar izslēgt spontānus lūzumus sakarā ar osteolīzi. Šīs atradnes klīniskā nozīme nav zināma.

Suņiem novēroja tīklenes atslāņošanās pēc vienreizējas aktivitātes devas 150 un 450 kBq uz ķermeņa masas kg ievadīšanas (3 un 9 reizes lielāka deva par klīniski ieteicamo), bet šādu atradni nenovēroja pēc klīniski ieteicamās aktivitātes devas – 50 kBq uz ķermeņa masas kg ievadīšanas vienu reizi 4 nedēļās 6 mēnešus ilgi. Nav zināms precīzs tīklenes atslāņošanās veidošanās mehānisms, bet literatūrā aprakstīts, ka rādijs īpaši uzkrājas suns *acs tapetum lucidum*. Tā kā cilvēkiem nav *tapetum lucidum*, šīs atradnes klīniskā nozīme cilvēkam nav skaidra. Klīniskajos pētījumos nav ziņots par tīklenes atslāņošanās gadījumiem.

Orgānos, kas iesaistīti rādija-223 dihlorīda izvadīšanā, nav novērotas histoloģiskas izmaiņas.

Žurkām 7-12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas, lietojot klīniski būtiskas devas, novērotas osteosarkomas – blakusparādība, kas raksturīga radionukleīdiem, kas uzkrājas kaulos. Osteosarkomas nenovēroja pētījumos ar suņiem. Xofigo klīniskajos pētījumos netika ziņots par osteosarkomas gadījumiem. Šobrīd nav zināms osteosarkomas veidošanās risks pacientiem, kas saņem rādiju-223. Ilgākā (no 12 līdz 15 mēnešiem) toksicitātes pētījumā žurkām ziņots arī par cita veida, neosteosarkomu, neoplastiskām izmaiņām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Embriotoksicitāte/reproduktīvā toksicitāte

Pētījumi par toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību nav veikti. Kopumā radionukleīdi ietekmē reproduktivitāti un attīstību.

Pēc vienreizējas rādija-223 dihlorīda devas $\geq 2\ 054$ kBq ķermeņa masas kg (≥ 41 reizi lielāka par klīniski ieteicamo aktivitātes devu) ievadīšanas dažos žurku tēviņu sēklinieku sēklas kanāļos konstatēja nelielu skaitu patoloģisku spermatozoīdu. Šķiet, ka savādāk sēklinieki darbojas normāli, un sēklinieku piedēkļos konstatēja normālu spermatozoīdu sastāvu. Pēc vienreizējas vai atkārtotas rādija-223 dihlorīda devas ≥ 325 kBq/ķermeņa masas kg ($\geq 6,5$ reizes lielāka par klīniski ieteicamo aktivitātes devu) ievadīšanas žurku mātītēm konstatēja dzemdes polipus (endometrija stroma).

Tā kā rādijs-223 izplatās galvenokārt kaulos, iespējamā nevēlamā ietekme uz vīriešu gonādām vēža pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ir ļoti neliela, bet to nevar izslēgt (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Xofigo mutagenitātes un kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Kopumā radionukleīdiem piemīt genotoksiska un kancerogēna iedarbība.

Drošuma farmakoloģija

Pēc vienreizējas aktivitātes devas no 450 līdz 1000 kBq ķermeņa masas kg (no 9 [suņi] līdz 20 [žurkas] reizēm lielāka par klīniski ieteicamo aktivitātes devu) ievadīšanas nenovēroja būtisku iedarbību uz dzīvībai svarīgo orgānu sistēmām, t.i., kardiovaskulāro sistēmu (suņi), elpošanas vai centrālo nervu sistēmu (žurkas).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām
Nātrija citrāts
Nātrija hlorīds
Sālsskābe, atšķaidīta

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

28 dienas

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.
Xofigo jāuzglabā atbilstoši valsts noteikumiem par radioaktīvo materiālu uzglabāšanu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsains I klases stikla flakons, kas noslēgts ar pelēku hlorbutila gumijas aizbāzni un alumīnija noslēgu un satur 6 ml šķīduma injekcijai.

Flakons tiek uzglabāts svina konteinerā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji brīdinājumi

Radiofarmaceutisko līdzekli drīkst saņemt, lietot un ievadīt tikai personas, kurām atļauts rīkoties ar radiofarmaceutiskiem preparātiem tiem speciāli paredzētā klīniskā vidē. Saņemšanu, uzglabāšanu, lietošanu, pārsūtīšanu un iznīcināšanu regulē oficiālo kompetento iestāžu noteikumi un/vai atbilstošas licences.

Rīkojoties ar Xofigo, jāievēro gan radiācijas drošības, gan farmaceitiskās kvalitātes prasības. Jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

Pretradiācijas aizsardzība

Gamma starojums, kas izdalās rādija-223 un tā blakusproduktu sabrukšanas laikā, ļauj noteikt Xofigo radioaktivitāti un piesārņojumu, izmantojot standarta instrumentus.

Radiofarmaceutisko līdzekļu ievadīšana ir saistīta ar risku citām personām, ko rada starojums un ķermeņa šķidrumu piesārņojums, piemēram, urīna, fēču vai atvemto masu izšķakstīšanās. Jāievēro pretradiācijas aizsardzības pasākumi atbilstoši valsts un vietējiem noteikumiem. Jāievēro piesardzība, rīkojoties ar materiāliem, piemēram, gultas veļu, jo tā nonāk kontaktā ar ķermeņa šķidrumiem. Lai gan rādija-223 galvenokārt izstaro alfa daļiņas, rādija-223 un tā radioaktīvo blakusproduktu izotopu sabrukšanas laikā veidojas gamma un beta starojums. Ārējais starojums, kas saistīts ar pacienta devu sagatavošanu, ir ievērojami mazāks salīdzinājumā ar starojumu, ko rada citi terapeitiskiem mērķiem paredzētie radiofarmaceutiskie preparāti, jo ievadītā radioaktivitāte parasti ir mazāka par 8 MBq. Tomēr, lai ievērotu ALARA („As Low As Reasonably Achievable” – tik maz, cik vien iespējams) principu un līdz minimumam samazinātu apstarošanu, ieteicams līdz minimumam samazināt starojuma zonā pavadīto laiku, pēc iespējas palielināt attālumu līdz starojuma avotiem un izmantot pietiekamus aizsargus.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem. Visi materiāli, kas izmantoti Xofigo sagatavošanā vai ievadīšanā, jāuzskata par radioaktīviem atkritumiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/873/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013.gada 13. Novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11. DOZIMETRIJA

Ņemot vērā klīniskos biosadalījuma datus, aprēķināta absorbētā starojuma deva. Absorbēto devu aprēķināšanai izmantota OLINDA/EXM (*Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling* – orgānu līmeņa iekšējās devas novērtēšana/eksponenciālā modelēšana) – programmatūra, kurai par pamatu lietots medicīniskās iekšējās starojuma devas (*Medical Internal Radiation Dose* – MIRD) algoritms, ko plaši izmanto vispārztītiem beta un gamma starojumu izstarojošiem radionukleīdiem. Novērtējot rādiju-223 – galvenokārt alfa daļiņas izstarojošu vielu, papildu aprēķini tika veikti zarnām, sarkanajām kaulu smadzenēm un kaulu/osteogēnēzes šūnām, lai nodrošinātu vislabāko iespējamo Xofigo absorbētās devas aprēķinu, ņemot vērā tā biosadalījumu un specifiskās īpašības (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. Aprēķinātās absorbētā starojuma devas orgāniem

Mērķa orgāns	Alfa ¹ starojums (Gy/MBq)	Beta starojums (Gy/MBq)	Gamma starojums (Gy/MBq)	Kopējā deva (Gy/MBq)	Variācijas koeficients (%)
Virsnieres	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Galvas smadzenes	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Piena dziedzeri	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Žultspūšļa sieniņa	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
RZApD ² sieniņa	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
Tievās zarnas sieniņa	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Kuņģa sieniņa	0,00000	0,00002	0,00012	0,00014	22
RZAuD ³ sieniņa	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Sirds sieniņa	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Nieres	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Aknas	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Plaušas	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
Muskuļi	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Olnīcas	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Aizkuņģa dziedzeris	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Sarkanās kaulu smadzenes	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteogēnēzes šūnas	1,14000	0,01490	0,00030	1,15206	41
Āda	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Liesa	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Sēklinieki	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Aizkrūts dziedzeris	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Vairogdziedzēris	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96
Urīnpūšļa sieniņa	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	63
Dzemde	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	28
Viss ķermenis	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	16

¹ Tā kā vairumā analizēto mīksto audu rādija-223 uzkrāšanos nekonstatēja, tika noteikts, ka alfa starojums, kas veido daļu no kopējās orgāna devas, šiem orgāniem ir 0.

²RZApD: resnās zarnas apakšējā daļa

³RZAuD: resnās zarnas augšējā daļa

Xofīgo klīniskajos pētījumos novērotās hematoloģiskās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības ir daudz retāk sastopamas un vieglākas, nekā varētu paredzēt, ņemot vērā aprēķinātās sarkano kaulu smadzeņu absorbētās devas. Tas varētu būt saistīts ar alfa daļiņu starojuma telpisko izplatīšanos, radot nevienmabīgu starojuma devu sarkanajām kaulu smadzenēm.

12. NORĀDĪJUMI PAR RADIOFARMACEITISKO ZĀĻU SAGATAVOŠANU

Pirms lietošanas zāles vizuāli jāpārbauda. Xofīgo ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, un to nedrīkst lietot, ja redzamas krāsas izmaiņas, piemaisījumi vai konteineru bojājums.

Xofīgo ir lietošanai gatavs šķīdums un to nedrīkst atšķaidīt vai sajaukt ar citiem šķīdumiem.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Konkrētajam pacientam ievadāmais tilpums jāaprēķina, ņemot vērā:

- pacienta ķermeņa masu (kg);
- devas līmeni (50 kBq/ kg ķermeņa masas);
- zāļu radioaktivitātes koncentrāciju (1000 kBq/ml) atsauces datumā. Atsauces datums ir norādīts uz flakona un svina konteineru marķējuma;

- sabrukšanas korekcijas (SK) koeficientu, lai koriģētu fizikālo rādija-223 sabrukšanu. SK koeficientu tabula ir pievienota katram flakonam un ir daļa no bukleta (atrodas pirms lietošanas instrukcijas).

Radioaktivitātes līmeni iepildītajā tilpumā jāapstiprina, veicot mērījumu atbilstoši aktivitātes mērītājam.

Pacientam ievadāmo kopējo tilpumu aprēķina šādi:

$$\text{Ievadāmais tilpums (ml)} = \frac{\text{ķermeņa masa (kg)} \times \text{aktivitātes deva (50 kBq/kg ķermeņa masas)}}{\text{SK koeficients} \times 1000 \text{ kBq/ml}}$$

Visas neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējiem noteikumiem.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.