

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pedmarqsi 80 mg/ml šķīdums infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs 100 ml flakons satur 8 g nātrija tiosulfāta (*natrii thiosulfas*) bezūdens sāls veidā.

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 80 mg nātrija tiosulfāta.

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma infūzijām satur 0,25 mg borskābes un 23 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Šķīdums infūzijām ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums, kas pamatā nesatur daļiņas, ar pH līmeni 7,7–9,0 un osmolalitāti 980–1200 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Pedmarqsi ir indicēts, lai novērstu ototoksicitāti, ko izraisa cisplatīna ķīmijterapija pacientiem vecumā no 1 mēneša līdz < 18 gadiem ar lokalizētiem, nemetastātiskiem un norobežotiem audzējiem.

### 4.2 Devas un lietošanas veids

Pedmarqsi ir paredzēts lietošanai tikai slimnīcā atbilstoši kvalificēta ārsta uzraudzībā.

#### Devas

Ieteicamā nātrija tiosulfāta deva cisplatīna izraisītas ototoksicitātes novēršanai ir atkarīga no ķermeņa masas un ir normalizēta atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam saskaņā ar turpmāk sniegto tabulu:

Ķermeņa masa	Deva	Tilpums
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5–10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 ml/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 ml/m <sup>2</sup>

Lai samazinātu sliktas dūšas un vemšanas biežumu (skatīt 4.4. apakšpunktu), ieteicama iepriekšēja ārstēšana ar līdzekļiem pret vemšanu.

#### Īpašas populācijas

*Priekšlaikus un savlaicīgi dzimuši jaundzimušie no dzimšanas līdz mazāk nekā 1 mēneša vecumam*

Nātrija tiosulfāts ir kontrindicēts priekšlaicīgi dzimušiem jaundzimušajiem no dzimšanas līdz vecumam, kas nepārsniedz 1 mēnesi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

## Nieru mazspēja

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nātrija tiosulfāta nātrija satura dēļ ir paaugstināts blakusparādību risks pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Hipertoniskās zāļu formas dēļ ieteicams zāles ievadīt centrālajā vēnā.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Nātrija tiosulfātu ievada 15 minūšu ilgās infūzijas veidā.

### Lietošanas laiks attiecībā pret cisplatīnu

Nātrija tiosulfāta ievadīšanas laiks attiecībā pret cisplatīna ķīmijterapiju ir izšķirošs.

Ja lieto nātrija tiosulfātu

- Mazāk nekā 6 stundas pēc cisplatīna infūzijas: var samazināt cisplatīna efektivitāti pret audzēju.
- Vairāk nekā 6 stundas pēc cisplatīna infūzijas beigām: var nebūt efektīvs ototoksicitātes novēršanā.

Nātrija tiosulfātu lieto tikai pēc tādas cisplatīna infūzijas, kuras ilgums ir 6 stundas vai mazāk.

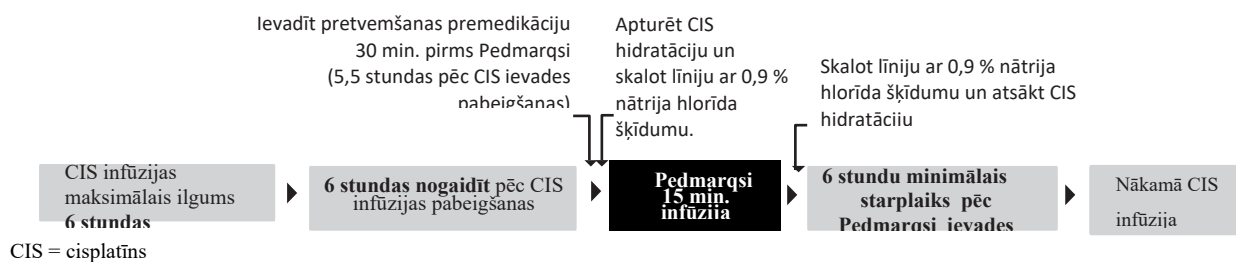
Nelietot nātrija tiosulfātu, ja:

- cisplatīna infūzija pārsniedz 6 stundas vai
- turpmākā cisplatīna infūzija ir plānota 6 stundu laikā.

Kad cisplatīnu ievada vairākas dienas pēc kārtas, jānodrošina, ka nākamā secīgā cisplatīna infūzija tiks ievadīta ar vismaz 6 stundu starplaiku pēc nātrija tiosulfāta infūzijas.

Pēc cisplatīna infūzijas beigām

- Nodrošina ļoti efektīvu vairāku līdzekļu intravenozu pretvemšanas terapiju 30 minūtes pirms nātrija tiosulfāta ievadīšanas, t. i., 5,5 stundas pēc cisplatīna infūzijas pabeigšanas.
- Šīs zāles ir lietošanai gatavs šķīdums infūzijām.
- Sagatavot vajadzīgo nātrija tiosulfāta 80 mg/ml daudzumu mililitros šļircē vai pievienot tukšam, sterilam infūzijas maisam.
- Pārtraukt cisplatīna hidratācijas šķīduma lietošanu un skalot līniju ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.
- Ievadīt nātrija tiosulfātu infūzijas veidā 15 minūšu laikā (6 stundas pēc cisplatīna infūzijas pabeigšanas).
- Skalot līniju ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu un tūlīt pēc tam atsākt cisplatīna hidratāciju.



## 4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Jaundzimušie, kuri ir jaunāki par 1 mēnesi hipernatriēmijas riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Hipersensitivitāte

Par paaugstinātas jutības reakcijām ziņots klīniskos pētījumos pēc nātrija tiosulfāta lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomi ietvēra izsitumus, tahikardiju, drebuļus un aizdusu.

Nātrija tiosulfāts var saturēt nelielu daudzumu nātrija sulfīta. Tas reti var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas un bronhospazmu. Sensibilitāte pret sulfītu ir novērojama biežāk cilvēkiem ar astmu nekā bez astmas.

Antihistamīniem (piemēram, difenhidramīnam un steroīdiem) jābūt nekavējoties pieejamiem ievadīšanai alerģiskas reakcijas gadījumā. Ja reakcija ir tāda, un pacientam pēc nākamās cisplatīna ievadīšanas ir jāturpina lietot nātrija tiosulfāts, jāveic premedikācija ar antihistamīniem un pacients rūpīgi jānovēro.

##### Elektrolītu līdzsvara traucējumi

12,8 g/m<sup>2</sup> deva nodrošina 162 mmol/m<sup>2</sup> nātrija slodzi, 9,6 g/m<sup>2</sup> deva nodrošina 121 mmol/m<sup>2</sup> nātrija slodzi un 6,4 g/m<sup>2</sup> deva nodrošina 81 mmol/m<sup>2</sup> nātrija slodzi. Rūpīgi jākontrolē elektrolītu līdzsvars un asinsspiediens, un nātrija tiosulfātu nevajadzētu ievadīt, ja pirms nātrija tiosulfāta ievadīšanas ārstēšanas cikla laikā nātrija līmenis serumā sākotnēji ir > 145 mmol/l.

Pacientiem, kuri jaunāki par 1 mēnesi, ir mazāk attīstīta nātrija homeostāze, tāpēc nātrija tiosulfāts jaundzimušajiem ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jākontrolē arī magnija, kālija un fosfātu līmenis serumā un, ja nepieciešams, jādod papildterapija, jo šķidrums slodzes saistībā ar cisplatīnu saturošo ķīmijterapiju un nātrija tiosulfāta lietošanas kombinācija var izraisīt pārejošus elektrolītu līdzsvara traucējumus.

##### Slikta dūša un vemšana

Nātrija tiosulfāta infūzijas laikā var novērot pārejošu sliktas dūšas un vemšanas biežuma un smaguma palielināšanos, jo īsā laikā tiek ievadīts liels nātrija daudzums (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildus jebkuriem profilaktiski lietojamiem pretvemšanas līdzekļiem, ko ievada pirms cisplatīna ievadīšanas, 30 minūšu laikā pirms nātrija tiosulfāta ievadīšanas jāievada papildu vairāki līdzekļi pret vemšanu. Slikta dūša un vemšana parasti beidzas neilgi pēc nātrija tiosulfāta infūzijas pabeigšanas.

##### Nieru mazspēja

Ir zināms, ka nātrija tiosulfāts būtiski izdalās caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu), un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nātrija tiosulfāta nevēlamo blakusparādību risks var būt lielāks. Tā kā cisplatīna ķīmijterapija ir saistīta ar nieru toksicitāti, ir jāuzrauga nieru darbība un jāievēro piesardzība, rūpīgi uzraugot elektrolītus, ja glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir mazāks par 60 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>.

##### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,25 mg/ml borskābes kā buferšķīdumu. Borskābe var ietekmēt fertilitāti, ja to ilgstoši lieto devā, kas pārsniedz 0,2 mg/kg/dienā. Šīs zāles 6 mēnešu laikā kopā ar cisplatīna ķīmijterapiju lieto 6–30 reizes intermitējoši. Kopā ar borskābi no dzeramā ūdens šis daudzums ir 0,17–0,22 mg/kg/dienā atkarībā no bērna vecuma un lieluma.

Šīs zāles satur 23 mg nātrija katrā ml, kas ir līdzvērtīgi 1,15 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas ir līdzvērtīgi arī 1,15–2,1 % no Eiropas Pārtikas nekaitīguma

iestādes (*European Food Safety Authority, EFSA*) noteiktās drošās 1,1–2 g nātrija dienas deva bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem un līdzvērtīgi 11,5 % no EFSA noteiktās drošās dienas devas 0,2 g zīdaiņiem vecumā no 7 līdz 11 mēnešiem. Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

#### **4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Nātrija tiosulfātu drīkst ievadīt tikai tad, ja ir pagājušas vismaz 6 stundas pēc cisplatīna infūzijas beigām. Nātrija tiosulfātu nedrīkst ievadīt, ja cisplatīns tiek ievadīts ilgāk par 6 stundām vai ja 6 stundu laikā ir plānota sekojoša cisplatīna infūzija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aizkavētā ievadīšana novērš iespējamu ietekmi uz cisplatīna ķīmijterapijas efektivitāti pret audzēju.

Citi mijiedarbības pētījumi nav veikti. Būtiska farmakokinētiskā mijiedarbība ir maz ticama, jo tiosulfāta lietošana notiek reti, tikai kopā ar cisplatīnu, un tiosulfāts izdalās ātri dažu stundu laikā pēc ievadīšanas. Nātrija tiosulfāts potenciāli inducē CYP2B6 (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### **4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par nātrija tiosulfāta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai noteiktu reproduktīvo toksicitāti pēc nātrija tiosulfāta intravenozas infūzijas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ir vēlams izvairīties no nātrija tiosulfāta lietošanas grūtniecības laikā.

Nātrija tiosulfātu paredzēts lietot tikai kopā ar cisplatīna ķīmijterapiju. Cisplatīnu nelieto grūtniecības laikā, ja vien klīnicists neuzskata, ka risks konkrētam pacientam ir klīniski pamatots. Pacienti, kuri saņem cisplatīnu, tiek brīdināti par nepieciešamību lietot atbilstošu kontracepciju ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas ar cisplatīnu, jo cisplatīns ir embriotoksisks un fetotoksisks.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai nātrija tiosulfāts/metabolīti izdalās mātes pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Piesardzības nolūkā vēlams izvairīties no nātrija tiosulfāta lietošanas barošanas ar krūti laikā.

Nātrija tiosulfātu ir paredzēts lietot tikai kopā ar cisplatīna ķīmijterapiju, kuras laikā sievietēm barošana ar krūti ir kontrindicēta.

##### Fertilitāte

Klīniskie dati par nātrija tiosulfāta ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Nav pietiekamas informācijas no pētījumiem ar dzīvniekiem, lai novērtētu nātrija tiosulfāta intravenozas infūzijas ietekmi uz fertilitāti.

Nātrija tiosulfātu paredzēts lietot tikai kopā ar cisplatīna ķīmijterapiju. Ir zināms, ka ārstēšana ar cisplatīnu negatīvi ietekmē fertilitāti.

Šīs zāles satur 0,25 mg/ml borskābes, kas var ietekmēt fertilitāti, hroniski lietojot devas, kas pārsniedz 0,2 mg/kg dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nātrija tiosulfāts neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### **4.8 Nevēlamās blakusparādības**

## Drošuma profila kopsavilkums

Visbūtiskākā blakusparādība ir paaugstināta jutība, kas novērota  $\geq 1$  gadījumā no 10 pacientiem (11 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ar biežumu  $\geq 1$  gadījums no 10 pacientiem ir vemšana (44 %), slikta dūša (23 %), hipernatriēmija (19 %), hipofosfatēmija (18 %) un hipokaliēmija (21 %).

### Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Turpmāk 1. tabulā norādītais atbilst MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK un ieteicamais terminu līmenis) un biežumam. Sastopamības biežums novērtēts saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Nevēlamās blakusparādības**

Orgānu sistēmu klase	Blakusparādība	Biežums
Imūnās sistēmas traucējumi	Hipersensitivitāte	Ļoti bieži (11 %)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipokaliēmija	Ļoti bieži (21 %)
	Hipernatriēmija	Ļoti bieži (19 %)
	Hipofosfatēmija	Ļoti bieži (18 %)
	Metaboliskā acidoze	Bieži (3 %)
	Hipokalcēmija	Bieži (7 %)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Bieži (2 %)
	Hipotensija	Bieži (2 %)
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Ļoti bieži (44 %)
	Slikta dūša	Ļoti bieži (23 %)

### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Slikta dūša un vemšana*

Nātrija tiosulfāta lietošana ir saistīta ar augstu sliktas dūšas un vemšanas biežumu. Šāda slikta dūša un vemšana parasti beidzas neilgi pēc nātrija tiosulfāta infūzijas pabeigšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Hipernatriēmija*

12,8 g/m<sup>2</sup> deva nodrošina 162 mmol/m<sup>2</sup> nātrija slodzi, 9,6 g/m<sup>2</sup> deva nodrošina 121 mmol/m<sup>2</sup> nātrija slodzi un 6,4 g/m<sup>2</sup> deva nodrošina 81 mmol/m<sup>2</sup> nātrija slodzi. Klīniskajos pētījumos līdzvērtīgas nātrija tiosulfāta devas izraisīja nelielu, pārejošu nātrija līmeņa paaugstināšanos serumā neatkarīgi no vecuma, ķermeņa virsmas laukuma, ķermeņa masas, kopējās dienas nātrija tiosulfāta devas vai cisplatīna cikla. Nātrija līmenis atgriežas sākotnējā līmenī 18 stundās vai 24 stundās pēc lietošanas.

#### *Elektrolītu līdzsvara traucējumi*

Hipofosfatēmija un hipokalēmija ir ļoti bieži pēc ārstēšanas ar nātrija tiosulfātu. Rūpīgi jāuzrauga elektrolītu līdzsvars un asinsspiediens (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9 Pārdozēšana

Sagaidāms, ka pārmērīgas nātrija tiosulfāta devas var izraisīt smagu sliktu dūšu un vemšanu, kā arī elektrolītu līdzsvara traucējumus, asinsspiediena izmaiņas un acidozi. Pārdozēšanas ārstēšanai būtu jāietver vispārēji atbalsta pasākumi, tostarp šķidrumu ievadīšana un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Nav īpaša antidota pārdozēšanai ar nātrija tiosulfātu.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta, ATKĶ kods: vēl nav piešķirts

#### Darbības mehānisms

Nātrija tiosulfāta aizsardzības pret ototoksiskumu mehānisms nav pilnībā izprasts, bet tas var ietvert endogēno antioksidantu līmeņa paaugstināšanos, intracelulāra oksidatīvā stresa inhibēšanu un tiešu mijiedarbību starp cisplatīnu un tiolu grupu nātrija tiosulfātā, lai iegūtu neaktīvus platīna veidus.

Vienlaicīga nātrija tiosulfāta un cisplatīna inkubācija samazināja *in vitro* cisplatīna citotoksicitāti pret audzēja šūnām; aizkavējot nātrija tiosulfāta pievienošanu šīm kultūrām, tika novērsta aizsargājošā iedarbība.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Nav pieejama nekāda klīniskā farmakodinamiskā informācija, izņemot to, kas norādīta darbības mehānisma apakšpunktā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Nātrija tiosulfāta (STS) efektivitāti, novēršot cisplatīna (CIS) izraisītu ototoksicitāti, pētīja divos daudzcentru pētījumos, kuros 112 pediatriiski pacienti ar dažādiem norobežotu audzēju veidiem tika ārstēti ar STS pēc katras CIS ievadīšanas. Drošums ir noteikts, izmantojot 1 līdz 5 nātrija tiosulfāta devas vienā ķīmijterapijas ciklā shēmās, kas variē no 1 CIS+STS devas vienā ciklā līdz 5 CIS+STS devām vienā ciklā.

##### *1. pētījums — pivotāls pētījums*

1. pētījums bija daudzcentru, randomizēts, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā vērtēja STS efektivitāti un drošumu ototoksicitātes samazināšanā bērniem, kuri saņēma CIS ķīmijterapiju standarta riska hepatoblastomas (SR-HB) gadījumā. Piemēroti bija bērni vecumā no 1 mēneša līdz 18 gadiem ar histoloģiski apstiprinātu nesen diagnosticētu HB. Bērni tika randomizēti 1:1, lai saņemtu STS pēc katras CIS devas (CIS+STS grupa) vai tikai CIS.

CIS tika ievadīts 6 stundu ilgās intravenozās infūzijas veidā. Četrus CIS kursus nodrošināja pirms ķirurģiskas operācijas, bet divus papildu kursus — pēc operācijas.

CIS+STS grupā STS intravenozā infūzija tika ievadīta 15 minūšu laikā, ko sāka 6 stundas pēc katras CIS infūzijas pabeigšanas. STS devas bija atkarīgas no bērna ķermeņa masas, t. i., bērni > 10 kg saņēma STS ekvivalentu 12,8 g/m<sup>2</sup>, bērni ≥ 5 līdz ≤ 10 kg saņēma STS ekvivalentu 9,6 g/m<sup>2</sup> un bērni < 5 kg saņēma STS ekvivalentu 6,4 g/m<sup>2</sup>.

Pētījumā kopumā tika reģistrēti 129 bērni, un pētījumā tika randomizēti 114 bērni (61 pacients CIS+STS grupā un 53 pacienti tikai CIS grupā). No 114 randomizētajiem pacientiem 5 pacienti izstājās pirms ārstēšanas: 2 pacienti sakarā ar vecāku piekrišanas atsaukšanu, 2 pacienti sakarā ar pārklasificēšanu par augsta riska HB un 1 pacients sakarā ar neatbilstību.

Dzirdes zudumu definēja kā atbilstību *Brock* skalas pakāpei  $\geq 1$ , ko mēra, izmantojot audioloģiskos novērtējumus, pēc pētījuma terapijas beigām vai vismaz 3,5 gadu vecumā, kad varēja iegūt ticamu rezultātu, atkarībā no tā, kas bija vēlāk. Bērnu īpatsvars CIS+STS grupā ar dzirdes zudumu  $\geq 3,5$  gadu vecumā (20 bērni [35,1 %]) bija aptuveni puse, salīdzinot ar tikai CIS grupu (35 bērni [67,3 %]) (2. tabula). Tika novērtēta arī dzīvildze bez notikuma un kopējā dzīvildze (OS).

**2. tabula. Kopsavilkums par pacientu populāciju un dzirdes zudumu 1. pētījumā**

	Tikai CIS	CIS + STS
<b>Pacientu populācija</b>		
N (ārstēšanai paredzētā populācija)	52	57
Vecums (gadi), mediāna (min., maks.)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Ķermeņa masa (kg) (vidējā, SN)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (ārstētā populācija)	56	53
CIS ciklu skaits (vidējais, SN)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulatīvā CIS deva ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) (vidējā, SN)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulatīvā STS deva ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) (vidējā, SN)	--	85,149 (24,390)
<b>Pacienti ar dzirdes zudumu</b>		
N (ārstēšanai paredzētā populācija)	52	57
Jā, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nē, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relatīvais risks (95 % TI)		0,521 (0,349, 0,778)
p vērtība		<0,001

Dzirdes zuduma risks bija statistiski nozīmīgi zemāks CIS+STS grupā salīdzinājumā ar tikai CIS grupu, kas atbilst klīniski nozīmīgam 48 % zemākam riskam pēc ārstēšanas ar STS.

Mediāni 4,27 gadu ilgā novērošanas periodā riska attiecība starp terapijas grupām dzīvildzei bez notikumiem (*event-free survival*, EFS) bija ([CIS+STS salīdzinājumā artikai CIS]: 0,96; 95 % TI: 0,42, 2,23) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) (riska attiecība: 0,48; 95 % TI: 0,09, 2,61).

### 2. pētījums — atbalstošais pētījums

Pētījums bija daudzcentru, randomizēts, kontrolēts, atklāts pētījums, lai novērtētu STS efektivitāti un drošumu dzirdes zuduma novēršanā bērniem, kuri saņēma CIS ķīmijterapiju jaundiagnostiķēta dzimumšūnu audzēja (25,6 %), hepatoblastomas (5,6 %), medulloblastomas (20,8 %), neuroblastomas (20,8 %), osteosarkomas (23,2 %), atipiska teratoīda/rabdoīda audzēja (1,6 %), *plexus choroideus* karcinomas (0,8 %) un anaplastiskas astrocitomas (0,8 %) ārstēšanai; vai jebkādiem citiem ļaundabīgiem audzējiem, kas ārstēti ar CIS; 7,5 % bija iepriekšēja galvaskausa apstarošana. Piemēroti bija bērni no viena gada līdz 18 gadu vecumam un kuriem paredzēts saņemt ķīmijterapijas shēmu, kas ietver kumulatīvo CIS devu  $\geq 200 \text{ mg}/\text{m}^2$  un atsevišķas CIS devas, kas jāievada  $\leq 6$  stundu laikā. Bērni tika randomizēti 1:1, lai saņemtu vai nu STS 6 stundas pēc katras CIS devas (CIS+STS), vai ķīmijterapiju, kas ietvēra CIS, bez turpmākas STS (tikai CIS).

CIS tika ievadīts atbilstoši pētījuma vietas slimībai specifiskajiem vēža ārstēšanas protokoliem, kas tolaik tika izmantoti. Kad iepļānotas vairākas CIS dienas devas, protokolā bija paredzēta vismaz 10 stundu aizkavēšanās starp jebkādu STS infūziju un nākamās dienas CIS infūzijas sākumu.

CIS+STS grupā  $10,2 \text{ g}/\text{m}^2$  STS tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā, sākot 6 stundas pēc katras CIS infūzijas pabeigšanas. Devas samazināšana tika iekļauta bērniem, kuriem saskaņā ar terapijas protokolu CIS tika lietots uz kg ķermeņa masas mazā vecuma vai mazās ķermeņa masas dēļ, kas bija  $341 \text{ mg}/\text{kg}$  STS.

Primārais mērķa kritērijs bija proporcionālais dzirdes zuduma biežums, salīdzinot CIS+STS grupu un tikai CIS grupu, kā noteikts, salīdzinot Amerikas runas – valodas- dzirdes asociācijas (*American Speech-language-Hearing Association*, ASHA) kritērijus, kas novērtēti sākotnēji un 4 nedēļas pēc cisplatīna kursa beigām. Tika novērtēta arī EFS, t. i., audzēja progresēšanas vai sekojošas ļaundabīga audzēja atkārtotāšanās vai attīstības esamība vai neesamība, un OS.



Pētījumā kopumā tika reģistrēti 131 bērns un pētījumā tika randomizēti 125 bērni (61 pacients CIS+STS grupā un 64 pacienti tikai CIS grupā). No 125 randomizētajiem pacientiem 2 pacienti izstājās pirms ārstēšanas: 1 pacients vecāku piekrišanas atcelšanas dēļ un viens pacients pētnieka lēmuma dēļ.

To 104 pacientu vidū, kuriem bija gan sākotnējais, gan 4nedēļu novērošanas dzirdes novērtējums, CIS+STS grupā esošo bērnu īpatsvars ar dzirdes zudumu (14 pacienti [28,6 %]) bija aptuveni puse no tikai CIS grupas pacientu īpatsvara (31 pacients [56,4 %]) (3. tabula).

**3. tabula. Kopsavilkums par pacientu populāciju un dzirdes zudumu 2. pētījumā**

	Tikai CIS	CIS + STS
<b>Pacientu populācija</b>		
N (ārstēšanai paredzētā populācija)	64	61
Vecums (gadi), mediāna (min., maks.)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (ārstēšanai paredzētā populācija)	64	59
Ķermeņa masa (kg) (vidējā, SN)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (drošuma populācija)	64	59
CIS ciklu skaits (vidējais, SN)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulatīvā CIS deva (mg/m <sup>2</sup> ) (vidējā, SN)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulatīvā STS deva (g/m <sup>2</sup> ) (vidēji, SN)	--	108,23 (80,24)
<b>Pacienti ar dzirdes zudumu</b>		
N (efektivitātes populācija)	55	49
Jā, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nē, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relatīvais risks (95 % TI)		0,516 (0,318, 0,839)
p vērtība		0,0040

Dzirdes zuduma risks bija statistiski nozīmīgi zemāks CIS+STS grupā salīdzinājumā ar tikai CIS grupu, kas atbilst klīniski nozīmīgam 48 % zemākam riskam pēc ārstēšanas ar STS.

Mediāni 5,33 gadus ilgā novērošanas periodā EFS riska attiecība starp grupām bija ([CIS+STS salīdzinājumā ar tikai CIS]: 1,27; 95 % TI: 0,73, 2,18). Tika novērota OS atšķirība (risku attiecība: 1,79; 95 % TI: 0,86, 3,72). Pacientiem, kuri *post-hoc* tika iedalīti lokalizētas slimības grupā, EFS risku attiecība starp grupām bija (1,02; 95 % TI: 0,49, 2,15 un OS (risku attiecība: 1,23; 95 % TI: 0,41, 3,66)).

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Nātrija tiosulfāts slikti uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas, un tas jāievada intravenozi. Intravenozas nātrija tiosulfāta infūzijas beigās nātrija tiosulfāta līmenis plazmā sasniedz maksimumu un pēc tam strauji samazinās ar aptuveni 50 minūšu beigu eliminācijas pusperiodu. Atgriešanās pie pirmsdevas līmeņa notiek 3 līdz 6 stundu laikā pēc infūzijas. Vairāk nekā 95 % nātrija tiosulfāta izdalās ar urīnu pirmo 4 stundu laikā pēc ievadīšanas. Tādējādi, ja nātrija tiosulfātu ievada 2 dienas pēc kārtas, uzkrāšanās plazmā nenotiek.

Bērniem un pieaugušajiem maksimālais nātrija tiosulfāta līmenis plazmā pēc 15 minūšu ilgas 12,8 g/m<sup>2</sup> devas infūzijas bija aptuveni 13 mM. Tiosulfāta līmenis plazmā mainās proporcionāli devai. Vecums, šķiet, neietekmēja nātrija tiosulfāta maksimālo līmeni plazmā vai samazinājumu pēc tam. Populācijas FK modelis, kas ietver augšanas un nobriešanas mainīgos lielumus pediatrikajai populācijai, pierādīja, ka prognozētais nātrija tiosulfāta līmenis plazmā infūzijas beigās bija konsekvents visos ieteicamo devu līmeņos norādītajos vecuma un ķermeņa masas diapazonos.

## Izkliede

Nātrija tiosulfāts nesaistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Nātrija tiosulfāts ir neorganisks sāls, un tiosulfāta anjoni viegli nešķērso membrānas. Tādējādi izklijes apjoms, šķiet, lielā mērā aprobežojas ar ārpusšūnu telpām, un tiek lēsts, ka pieaugušajiem tas ir 0,23 l/kg. Dzīvniekiem konstatēts, ka nātrija tiosulfāts izplatās iekšējās auss gliemezī (*cochlea*). Izplatīšanās caur asins-smadzeņu barjeru vai placentu nav konstatēta vai ir ierobežota. Tiosulfāts ir endogēns savienojums, kas visuresoši sastopams visās šūnās un orgānos. Endogēnais tiosulfāta līmenis serumā pieaugušiem brīvprātīgajiem bija  $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ .

## Biotransformācija

Klīnisko pētījumu ietvaros nātrija tiosulfāta metabolīti nav noteikti. Tiosulfāts ir sēru saturošas aminoskābes metabolisma endogēns starpprodukts. Tiosulfāta metabolisms nav saistīts ar CYP enzīmiem; to metabolizē tiosulfāta sēra transferāze un tiosulfāta reduktāze aktivizē par sulfītu, kas ātri oksidējas par sulfātu.

## Eliminācija

Nātrija tiosulfāts (tiosulfāts) tiek izvadīts glomerulārās filtrācijas ceļā. Pēc ievadīšanas tiosulfāta līmenis urīnā ir augsts, un aptuveni puse no nātrija tiosulfāta devas tiek izvadīta neizmainītā veidā urīnā, gandrīz viss tiek izvadīts pirmo 4 stundu laikā pēc ievadīšanas. Tiosulfāta nieru klīrenss tika salīdzināts ar inulīna klīrensu kā GFĀ rādītāju.

Endogēni sintezētā tiosulfāta izdalīšanās žultī bija ļoti zema un nepalielinājās pēc nātrija tiosulfāta ievadīšanas. Masas līdzsvara pētījumi nav veikti, bet paredzams, ka nerenālais klīrenss galvenokārt izraisīs sulfatātu izdalīšanos caur nierēm. Neliela daļa nātrija tiosulfāta sulfāna sēra var kļūt par daļu no endogēnā šūnu sēra vielmaiņas.

## Nieru mazspēja

Hemodialīzes pacientiem kopējais nātrija tiosulfāta klīrenss bija  $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min./kg}$  (bez dialīzes), salīdzinot ar  $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min./kg}$  veseliem brīvprātīgajiem. Šis klīrenss būtībā bija līdzīgs nerenālajam klīrensam, ko novēroja veseliem brīvprātīgajiem ( $1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min./kg}$ ). Ja hemodialīzes pacientiem nebija glomerulu filtrācijas, maksimālais tiosulfāta līmenis plazmā palielinājās tikai par 25 %, bet kopējā iedarbība palielinājās gandrīz 2 reizes. Uzskata, ka tiosulfāta koncentrācija plazmā ir svarīgākais parametrs, kas saistīts ar zāļu efektivitāti. Turklāt tiek uzskatīts, ka visbiežākās nevēlamās blakusparādības ir saistītas ar nātrija slodzi, lietojot nātrija tiosulfātu, un vienlaicīgiem elektrolītu līdzsvara traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Neklīniskie pētījumi pierādīja, ka devu ierobežojošā akūtā iedarbība ir saistīta ar nātrija uzņemšanu. Nātrija tiosulfātu paredzēts lietot tikai kopā ar cisplatīna ķīmijterapiju. Cisplatīns ir kontraindicēts pacientiem ar iepriekš esošiem nieru darbības traucējumiem, tāpēc, ja cisplatīna lietošana nav iespējama, nātrija tiosulfāts netiktu lietots.

## Aknu darbības traucējumi

Nav pieejama informācija par nātrija tiosulfāta lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Tomēr tiosulfāta sēra transferāzes/reduktāzes aktivitāte ir visuresoša, ieskaitot tādus audus kā sarkanās asins šūnas, aknas, nieres, zarnas, muskuļus un smadzenes. Tādēļ tiosulfāta farmakokinētikas izmaiņas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, iespējams, ir ierobežotas un nav klīniski nozīmīgas.

## Mijiedarbības pētījumi

Nātrija tiosulfāts nesaistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Nātrija tiosulfāta ķīmiskās īpašības, kā arī novērojumi par to, ka nātrija tiosulfāts viegli neizplatās caur membrānu barjerām un izdalās glomerulārās filtrācijas ceļā, padara mijiedarbību ar membrānu zāļu transportētājiem par maz ticamu.

*In vitro* pētījumi

### Citohroma P450 enzīmi

Nātrija tiosulfāts ir CYP2B6 induktors, bet ne CYP1A2 vai CYP3A4 induktors. Nātrija tiosulfāts nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4 inhibitors klīniski nozīmīgās koncentrācijās.

## **5.3 Preklīniskie dati par drošumu**

### Genotoksicitāte

Nātrija tiosulfāts nebija genotoksisks *in vitro* baktēriju reversās mutācijas testā (Eimsa testā) ar metabolisko aktivāciju vai bez tās, un tas nebija klastogēns zīdītāju šūnu testā (māshromatīdu apmaiņā), kurā izmanto cilvēka perifēros limfocītus.

### Kancerogenitāte

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu nātrija tiosulfāta potenciālo kancerogenitāti.

### Fertilitātes traucējumi

Nav pietiekamas informācijas no pētījumiem ar dzīvniekiem, lai novērtētu nātrija tiosulfāta intravenozas infūzijas ietekmi uz fertilitāti.

### Attīstības toksicitāte

Nav pietiekamas informācijas no pētījumiem ar dzīvniekiem, lai novērtētu attīstības riskus, veicot nātrija tiosulfāta intravenozu infūziju.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Borskābe  
Ūdens injekcijām  
Sālsskābe (pH līmeņa pielāgošanai)  
Nātrija hidroksīds (pH līmeņa pielāgošanai)

### **6.2 Nesaderība**

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

### **6.3 Derīguma termiņš**

3 gadi

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto uzreiz pēc atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2–8 °C temperatūrā.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas kontrolētā istabas temperatūrā zālēm, kas tiek uzglabātas polivinilhlorīda, etilēnvīnīlacetāta un poliolefīna intravenozos maisos.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

I tips, 100 ml, caurspīdīgi stikla flakoni, kas noslēgti ar hlorētu butilgumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija pārklājumu. Katrs flakons satur 100 ml šķīduma infūzijām.

Flakoni tiek piegādāti kartona kastītēs pa 1 flakonam.

### **6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šīs zāles ir sterils un lietošanai gatavs šķīdums infūzijām.

Katrs flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai, un visi neizmantotie šķīdumi ir jāizmet.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited  
Regus House, Harcourt Centre  
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's  
Dublin  
D02 HW77  
Īrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1734/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs

## **10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

MIAS Pharma Limited  
Suite 2, Stafford House  
Strand Road  
Portmarnock  
Co. Dublin  
Īrija

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pedmarqsi 80 mg/ml šķīdums infūzijām  
*natrii thiosulfas*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 100 ml flakons satur 8 g nātrija tiosulfāta.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: borskābe, ūdens injekcijām, sālskābe, nātrija hidroksīds  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 flakons  
8 g/100 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai. Tikai vienreizējai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pedmarqsi nedrīkst lietot jaundzimušajiem, kuru vecums ir mazāks par 1 mēnesi.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited  
Regus House, Harcourt Centre  
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's  
Dublin  
D02 HW77  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1734/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija (Lot)

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### FLAKONS

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Pedmarqsi 80 mg/ml šķīdums infūzijām  
*natrii thiosulfas*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 100 ml flakons satur 8 g nātrija tiosulfāta.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: borskābe, ūdens injekcijām, sālskābe, nātrija hidroksīds  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām

1 flakons  
8 g/100 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai. Tikai vienreizējai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pedmarqsi nedrīkst lietot jaundzimušajiem, kuru vecums ir mazāks par 1 mēnesi.

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

#### 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited  
Regus House, Harcourt Centre  
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's  
Dublin  
D02 HW77  
Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1734/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija (Lot)

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Pedmarqsi 80 mg/ml šķīdums infūzijām *natrii thiosulfas*

**Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Pedmarqsi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem Pedmarqsi
3. Kā lietot Pedmarqsi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Pedmarqsi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Pedmarqsi un kādam nolūkam to lieto**

Pedmarqsi satur aktīvo vielu nātrija tiosulfātu.

Pedmarqsi lieto, lai mazinātu dzirdes zuduma risku, ko rada pretvēža zāles cisplatīns. To lieto bērniem un pusaudžiem no 1 mēneša līdz 18 gadu vecumam, kurus ārstē ar cisplatīnu norobežotu audzēju, kas nav izplatījušies uz citām ķermeņa daļām, gadījumā.

#### **2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem Pedmarqsi**

**Nelietojiet Pedmarqsi šādos gadījumos**

ja bērns ir:

- alerģisks pret nātrija tiosulfātu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- zīdains līdz 1 mēneša vecumam.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņem Pedmarqsi, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja bērnam:

- ir bijusi alerģiska reakcija, piemēram, izsitumi, nātrene vai apgrūtināta elpošana pēc iepriekšējās nātrija tiosulfāta devas;
- ir zināma alerģija pret ķīmiskām vielām, ko sauc par sulfītiem, — tas var nozīmēt, ka Jums vai bērnam, visticamāk, būs alerģiska reakcija uz šīm zālēm;
- ir slikta nieru darbība vai smaga nieru slimība;
- nepieciešams ievērot diētu ar zemu sāls saturu cita medicīniska stāvokļa dēļ.

**Citas zāles un Pedmarqsi**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Šīs zāles nedrīkst lietot, ja Jums vai Jūsu bērnam ir grūtniecība (vai varētu būt iestājusies grūtniecība) vai barojat bērnu ar krūti. Šīs zāles ievada tikai pēc cisplatīna ķīmijterapijas, un cisplatīns var kaitēt Jūsu bērnam. Apspriediet ar ārstu, vai ārstēšanas laikā un sešus mēnešus pēc ārstēšanas ir nepieciešama kontracepcija.

### **Pedmarqsi satur borskābi**

Šīs zāles satur borskābi, kas var izraisīt fertilitātes traucējumus, ja to lieto ilgstoši.

### **Pedmarqsi satur nātriju**

Šīs zāles satur 23 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā ml. Tas ir līdzvērtīgi 1–2 % no drošas nātrija ar uzturu uzņemamās devas bērniem vecumā no 1 līdz 17 gadiem un 12 % zīdaiņiem vecumā no 7 līdz 11 mēnešiem.

## **3. Kā lietot Pedmarqsi**

Pirms Jūs vai Jūsu bērns saņems šīs zāles, viņam/viņai tiks dotas zāles pret vemšanu, lai novērstu vemšanu.

Šīs zāles ir šķīdums, ko ārsts vai medmāsa ievada infūzijas veidā (pa pilienam) vēnā. Parasti to dara pa caurulīti, kas ievadīta krūškurvja vēnā, ko dēvē par centrālo līniju. Infūziju ievada 15 minūšu laikā. Ārstēšanu sāk 6 stundas pēc cisplatīna devas ievades pabeigšanas.

Šo zāļu devu nosaka, pamatojoties uz Jūsu izmēru (ķermeņa virsmas laukumu), kas izteikts m<sup>2</sup>, ko aprēķina atbilstoši augumam un ķermeņa masai. Ieteicamā deva pacientiem, kuri sver 10 kg vai vairāk, ir 12,8 g uz m<sup>2</sup>; pacientiem, kuri sver mazāk par 10 kg, ievada mazākas devas. Ārsts noteiks Jums vai Jūsu bērnam piemērotāko devu.

### **Ja Jūs vai Jūsu bērns saņem vairāk Pedmarqsi nekā noteikts**

Tā kā devu nosaka un pārbauda veselības aprūpes speciālisti, maz ticams, ka Jums vai Jūsu bērnam tiks ievadīts nepareizs daudzums. Pārdozēšanas gadījumā Jums vai Jūsu bērnam var rasties slikta dūša, vemšana, nātrija, fosfāta vai kālija līmeņa izmaiņas asinīs, asinsspiediena izmaiņas vai skābas asinis (metaboliskā acidoze), kas var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, miegainību un elpas trūkumu. Ārsts var sniegt Jums vai Jūsu bērnam simptomātisku ārstēšanu šo blakusparādību gadījumā.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Ja Jums vai Jūsu bērnam ir smaga alerģiska reakcija uz šīm zālēm un tādi simptomi kā ādas izsitumi, spiediena sajūta krūškurvī, sēkšana, elpas trūkums vai aukstuma sajūta, par to nekavējoties jāpastāsta ārstam vai medmāsai.

### **Citas blakusparādības**

Citas blakusparādības, kas novērotas, lietojot šīs zāles, parasti ir vieglas. Blakusparādības, kuras Jums vai Jūsu bērnam var rasties, ir šādas:

#### **Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Slikta dūša (nelabums)
- Vemšana

- Pazemināts fosfāta vai kālija līmenis, ko var redzēt asins analīzēs
- Paaugstināts nātrija līmenis, ko var redzēt asins analīzēs

**Bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 100 cilvēkiem)

- Paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens
- Samazināts kalcija līmenis, ko var redzēt asins analīzēs
- Skābās asinis (metaboliskā acidoze), kas var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu, miegainību un elpas trūkumu

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Pedmarqsi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, ko vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Kas satur Pedmarqsi**

- Aktīvā viela ir nātrija tiosulfāts, bezūdens veidā.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - borskābe (0,25 mg/ml)
  - ūdens injekcijām
  - sālsskābe un nātrija hidroksīds pH līmeņa korekcijai (skatīt 2. punktu; Pedmarqsi satur nātriju).

### **Pedmarqsi ārējais izskats un iepakojums**

Šīs zāles ir šķīdums infūzijām.

Šīs zāles ir dzidrs un bezkrāsains sterils šķīdums, kas tiek piegādāts caurspīdīga stikla flakonos, kas aizvākti ar gumijas aizbāzni un noņemamu alumīnija vāciņu. Katrā kastītē ir viens flakons.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited  
 Regus House, Harcourt Centre  
 Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's  
 Dublin  
 D02 HW77  
 Īrija



## **Ražotājs**

MIAS Pharma Limited  
Suite 2, Stafford House  
Strand Road  
Portmarnock  
Co. Dublin  
Īrija

## **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

## **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

## **Devas un lietošanas veids**

### *Lietošanas laiks attiecībā pret cisplatīnu*

Nātrija tiosulfāta ievadīšanas laiks attiecībā pret cisplatīna ķīmijterapiju ir izšķirošs.

Ja lieto nātrija tiosulfātu

- Mazāk nekā 6 stundas pēc cisplatīna infūzijas beigām: var samazināt cisplatīna efektivitāti pret audzēju.
- Vairāk nekā 6 stundas pēc cisplatīna infūzijas beigām: var nebūt efektīvs ototoksicitātes novēršanā.

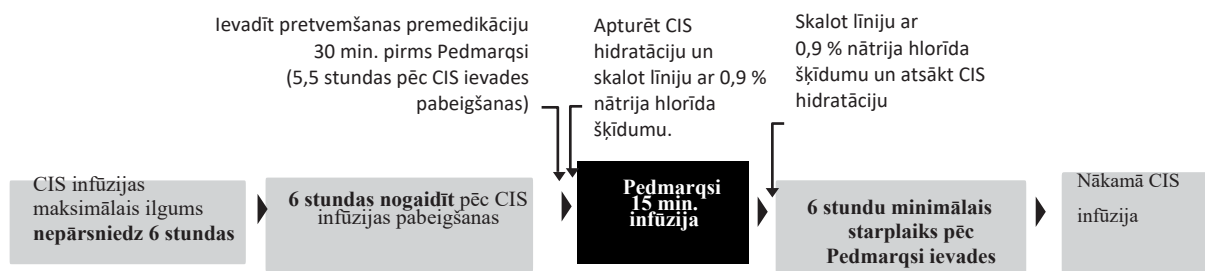
Nātrija tiosulfātu lieto tikai pēc tādas cisplatīna infūzijas, kuras ilgums ir 6 stundas vai mazāk. Nelietot nātrija tiosulfātu, ja:

- cisplatīna infūzija pārsniedz 6 stundas, vai
- turpmākā cisplatīna infūzija ir plānota 6 stundu laikā.

Kad cisplatīnu ievada vairākas dienas pēc kārtas, jānodrošina, ka nākamā secīgā cisplatīna infūzija tiks ievadīta ar vismaz 6 stundu starplaiku pēc nātrija tiosulfāta infūzijas.

Pēc cisplatīna infūzijas beigām:

- Nodrošina ļoti efektīvu vairāku līdzekļu intravenozu pretvemšanas terapiju 30 minūtes pirms nātrija tiosulfāta ievadīšanas, t. i., 5,5 stundas pēc cisplatīna infūzijas pabeigšanas.
- Šīs zāles ir lietošanai gatavs šķīdums infūzijām.
- Sagatavot vajadzīgo nātrija tiosulfāta 80 mg/ml daudzumu mililitros šļircē vai pievienot tukšam, sterilam infūzijas maisam.
- Pārtraukt cisplatīna hidratācijas šķidrums lietošanu un skalot līniju ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu.
- Ievadīt nātrija tiosulfātu infūzijas veidā 15 minūšu laikā (6 stundas pēc cisplatīna infūzijas pabeigšanas).
- Skalot līniju ar 0,9 % nātrija hlorīda šķīdumu un tūlīt pēc tam atsākt cisplatīna hidratāciju.



CIS = cisplatīns

Kritisko informāciju par nātrija tiosulfāta ievadīšanas laiku skatīt *Lietošanas laiks attiecībā pret cisplatīnu*.

Šīs zāles tiek piegādātas vienreizējas lietošanas flakonā, kas satur 8 g 80 mg/ml šķīduma veidā. Ieteicamā nātrija tiosulfāta deva cisplatīna izraisītas ototoksicitātes novēršanai ir atkarīga no ķermeņa masas un ir normalizēta atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam saskaņā ar turpmāk sniegto tabulu:

Ķermeņa masa	Deva	Tilpums
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5–10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 ml/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 ml/m <sup>2</sup>

#### Norādījumi par lietošanu, rīkošanos ar zālēm un likvidēšanu

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotais šķīduma daudzums ir jālikvidē saskaņā ar vietējām prasībām.

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 24 stundas kontrolētā istabas temperatūrā zālēm, kas tiek uzglabātas polivinilhlorīda, etilēnvinilacetāta un poliolefīna intravenozos maisos.

No mikrobioloģiskās drošības viedokļa zāles ir jālieto uzreiz pēc flakona atvēršanas. Ja zāles netiek izlietotas uzreiz, tad par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms ievadīšanas atbild lietotājs, un parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8 °C temperatūrā.