

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Pedmarqsi 80 mg/ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 100-ml viala vsebuje 8 g natrijevega tiosulfata v obliki brezvodne soli.

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 80 mg natrijevega tiosulfata.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 0,25 mg borove kisline in 23 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina brez trdnih delcev s pH 7,7–9,0 in osmolarnostjo 980–1 200 mOsm/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pedmarqsi je indicirano za preprečevanje ototoksičnosti, ki jo povzroča kemoterapija s cisplatinom, pri bolnikih, starih od 1 meseca do manj kot 18 let, z lokaliziranimi, nemetastatskimi, solidnimi tumorji.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Pedmarqsi je namenjeno samo za uporabo v bolnišnicah pod nadzorom ustrezno usposobljenega zdravnika.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek natrijevega tiosulfata za preprečevanje ototoksičnosti, ki jo povzroča cisplatin, je odvisen od telesne mase in se normalizira na telesno površino v skladu s spodnjo preglednico:

Telesna masa	Odmerek	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5 do 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>

Za zmanjšanje siljenja na bruhanje in bruhanja se priporoča predzdravljenje z antiemetiki (glejte poglavje 4.4).

#### Posebne populacije

*Nedonošenčki in novorojenčki od rojstva do starosti manj kot 1 mesec*

Natrijev tiosulfat je kontraindiciran pri nedonošenčkih in novorojenčkih, starih manj kot 1 mesec (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Zaradi vsebnosti natrija v natrijevem tiosulfatu obstaja povečano tveganje neželenih učinkov pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

### Način uporabe

Za intravensko uporabo.

Zaradi hipertonične formulacije je priporočljivo dajanje skozi centralno veno.

Samo za enkratno uporabo.

Natrijev tiosulfat se daje kot 15-minutna infuzija.

### Čas dajanja v povezavi s cisplatinom

Čas dajanja natrijevega tiosulfata glede na kemoterapijo s cisplatinom je ključnega pomena.

Če se daje natrijev tiosulfat:

- manj kot 6 ur po končanem infundiranju cisplatina: lahko zmanjša učinkovitost cisplatina proti tumorju;
- več kot 6 ur po koncu infundiranja cisplatina: morda ne bo učinkovito pri preprečevanju ototoksičnosti.

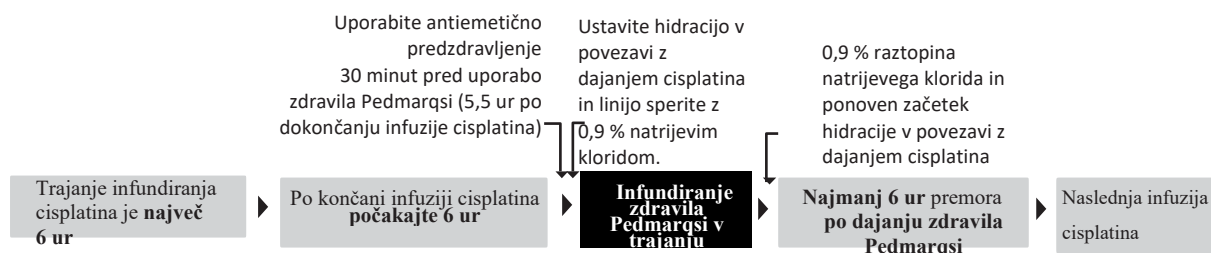
Natrijev tiosulfat uporabite samo po 6-urnem ali krajšem infundiranju cisplatina. Natrijevega tiosulfata ne uporabljajte, če:

- infundiranje cisplatina traja več kot 6 ur ali
- je naslednja infuzija cisplatina načrtovana v 6 urah.

Če se cisplatin daje zaporedne dni, je treba zagotoviti najmanj 6-urni premor po infuziji natrijevega tiosulfata in pred naslednjo infuzijo cisplatina.

Po infundiranju cisplatina:

- zagotoviti je treba visoko učinkovito intravensko antiemetično terapijo z več učinkovinami 30 minut pred dajanjem natrijevega tiosulfata, tj. 5,5 ur po končani infuziji cisplatina.
- To zdravilo je raztopina za infundiranje, pripravljena za uporabo.
- V brizgi pripravite potrebni ml natrijevega tiosulfata, 80 mg/ml, ali ga dodajte v prazno, sterilno vrečko za infundiranje.
- Zaustavite hidracijo v povezavi za dajanjem cisplatina in linijo sperite z 0,9 % natrijevim kloridom.
- Natrijev tiosulfat infundirajte 15 minut (6 ur po končani infuziji cisplatina).
- Linijo sperite z 0,9 % natrijevim kloridom in takoj zatem ponovno začnete hidracijo v povezavi za dajanjem cisplatina.



CIS = cisplatin

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Novorojenčki, mlajši od 1 meseca, zaradi tveganja za nastanek hipernatremije (glejte poglavje 4.4).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Preobčutljivost

V kliničnih študijah so po dajanju natrijevega tiosulfata poročali o preobčutljivostnih reakcijah (glejte poglavje 4.8). Simptomi so vključevali izpuščaj, tahikardijo, mrzlico in dispnejo.

Natrijev tiosulfat lahko vsebuje sledove natrijevega sulfita. Redko lahko povzroči več preobčutljivostnih reakcij in bronhospazem. Občutljivost na sulfite je pogostejša pri astmatikih kot pri neastmatikih.

V primeru alergijske reakcije morajo biti takoj na voljo antihistaminiki (npr. difenhidramin in steroidi). Če je reakcija takšna, da mora bolnik po naslednji uporabi cisplatina nadaljevati z uporabo natrijevega tiosulfata, je treba dati predzdravljenje z antihistaminiki in bolnika skrbno opazovati.

#### Neravnovesje elektrolitov

Odmerek 12,8 g/m<sup>2</sup> pomeni obremenitev z natrijem 162 mmol/m<sup>2</sup>, odmerek 9,6 g/m<sup>2</sup> pomeni obremenitev z natrijem 121 mmol/m<sup>2</sup> in odmerek 6,4 g/m<sup>2</sup> pomeni obremenitev z natrijem 81 mmol/m<sup>2</sup>. Ravnovesje elektrolitov in krvni tlak je treba skrbno spremljati in natrijevega tiosulfata se ne sme dajati, če je natrij v serumu > 145 mmol/liter na izhodišču, preden se natrijev tiosulfat uporabi v ciklu zdravljenja.

Bolniki, mlajši od 1 meseca, imajo slabše razvito homeostazo natrija, zato je natrijev tiosulfat pri novorojenčkih kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Prav tako je treba spremljati koncentracijo magnezija, kalija in fosfata v serumu in po potrebi dati dodatke, saj lahko kombinacija obremenitve s tekočino v povezavi s kemoterapijo na osnovi cisplatina in dajanjem natrijevega tiosulfata povzroči prehodno elektrolitsko motnjo.

#### Siljenje na bruhanje in bruhanje

Pri infundiranju natrijevega tiosulfata je mogoče opaziti prehodno povečanje pojavnosti in resnosti siljenja na bruhanje in bruhanja zaradi visokih ravni natrija, danih v kratkem časovnem obdobju (glejte poglavje 4.8). Poleg profilaktičnih antiemetikov, ki se dajejo pred dajanjem cisplatina, je treba 30 minut pred dajanjem natrijevega tiosulfata dati tudi dodatne večkomponentne antiemetike. Siljenje na bruhanje in bruhanje se običajno zaustavita kmalu po koncu infundiranja natrijevega tiosulfata.

#### Okvara ledvic

Znano je, da se natrijev tiosulfat v veliki meri izloča preko ledvic (glejte poglavje 5.2), zato je tveganje za neželene učinke natrijevega tiosulfata lahko večje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Ker je kemoterapija s cisplatinom povezana s toksičnostjo za ledvice, je treba spremljati njihovo delovanje in skrbno spremljati elektrolite, če stopnja glomerulne filtracije (GFR) pade pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,25 mg/ml borove kisline v puftru. Borova kislina lahko vpliva na plodnost, kadar se kronično daje v odmerkih, večjih od 0,2 mg/kg/dan. To zdravilo se daje 6–30-krat v 6-mesečnem

obdobju v povezavi s kemoterapijo s cisplatinom. To skupaj z borovo kislino iz pitne vode znaša 0,17–0,22 mg/kg/dan, odvisno od starosti in velikosti otroka.

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija na ml, kar ustreza 1,15% največjega priporočenega dnevnega vnosa 2 g natrija za odraslo osebo po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). To ustreza tudi 1,15–2,1 % varnega dnevnega vnosa 1,1–2 g natrija v skladu z mnenjem Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) za otroke, stare od 1 do 17 let, in 11,5 % varnega dnevnega vnosa po mnenju agencije EFSA 0,2 g pri dojenčkih, starih od 7 do 11 mesecev. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Natrijev tiosulfat se sme dati šele vsaj 6 ur po koncu infundiranja cisplatina. Natrijevega tiosulfata se ne sme dajati, če se cisplatin infundira dlje kot 6 ur ali če je naslednja infuzija cisplatina načrtovana v 6 urah (glejte poglavje 4.2). Zapoznelo dajanje preprečuje morebitni vpliv na učinkovitost kemoterapije s cisplatinom proti tumorju.

Drugih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pomembne farmakokinetične interakcije so malo verjetne, saj je uporaba tiosulfata redka, samo v kombinaciji s cisplatinom, tiosulfat pa se hitro izloči v nekaj urah po dajanju. Natrijev tiosulfat lahko inducira CYP2B6 (glejte poglavje 5.2).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi natrijevega tiosulfata pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije reproduktivne toksičnosti na živalih z intravensko infuzijo natrijevega tiosulfata niso zadostne (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi natrijevega tiosulfata bolje izogibati.

Natrijev tiosulfat je namenjen le za dajanje v povezavi s kemoterapijo s cisplatinom. Cisplatin se med nosečnostjo ne uporablja, razen če zdravnik meni, da je tveganje pri posamezni bolnici klinično upravičeno. Bolnice, ki prejemajo cisplatin, je treba opozoriti, da morajo med zdravljenjem in še 6 mesecev po zdravljenju s cisplatinom uporabljati ustrezno kontracepcijo, saj je cisplatin embriotoksičen in fetotoksičen.

##### Dojenje

Ni znano, ali se natrijev tiosulfat/metaboliti izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Iz previdnostnih razlogov se je med dojenjem uporabi natrijevega tiosulfata bolje izogibati.

Natrijev tiosulfat je namenjen samo za uporabo v povezavi s kemoterapijo s cisplatinom, med katero je dojenje pri bolnicah kontraindicirano.

##### Plodnost

Kliničnih podatkov o učinkih natrijevega tiosulfata na plodnost ni. Iz študij na živalih ni dovolj podatkov za oceno učinkov intravenske infuzije natrijevega tiosulfata na plodnost.

Natrijev tiosulfat je namenjen le za dajanje v povezavi s kemoterapijo s cisplatinom. Znano je, da zdravljenje s cisplatinom negativno vpliva na plodnost.

To zdravilo vsebuje 0,25 mg/ml borove kisline, ki lahko vpliva na plodnost, kadar se kronično daje v odmerkih, večjih od 0,2 mg/kg/dan (glejte poglavje 4.4).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Natrijev tiosulfat nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Najresnejši neželeni učinek je preobčutljivost, opažena s pogostnostjo  $\geq 1$  primera na 10 bolnikov (11 %) (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši neželeni učinki s pogostnostjo  $\geq 1$  primera na 10 bolnikov so bruhanje (44 %), siljenje na bruhanje (23 %), hipernatriemija (19 %), hipofosfatemija (18 %) in hipokaliemija (21 %).

##### Preglednica z neželenimi učinki

Spodnja preglednica 1 je v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA (klasifikacija organskih sistemov in raven prednostnega izraza) in pogostnostjo. Pogostnost je bila ocenjena v skladu z naslednjim: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1: Neželeni učinki**

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost	Zelo pogosti (11 %)
Presnovne in prehranske motnje	Hipokaliemija	Zelo pogosti (21 %)
	Hipernatriemija	Zelo pogosti (19 %)
	Hipofosfatemija	Zelo pogosti (18 %)
	Metabolična acidoza	Pogosti (3 %)
	Hipokalcemija	Pogosti (7 %)
Žilne bolezni	Hipertenzija	Pogosti (2 %)
	Hipotenzija	Pogosti (2 %)
Bolezni prebavil	Bruhanje	Zelo pogosti (44 %)
	Siljenje na bruhanje	Zelo pogosti (23 %)

##### Opis izbranih neželenih učinkov

###### *Siljenje na bruhanje in bruhanje*

Dajanje natrijevega tiosulfata je povezano z visoko pojavnostjo siljenja na bruhanje in bruhanja. Ta siljenje na bruhanje in bruhanje običajno prenehata po končanem infundiranju natrijevega tiosulfata (glejte poglavje 4.4).

###### *Hipernatriemija*

Odmerek 12,8 g/m<sup>2</sup> pomeni obremenitev z natrijem 162 mmol/m<sup>2</sup>, odmerek 9,6 g/m<sup>2</sup> pomeni obremenitev z natrijem 121 mmol/m<sup>2</sup> in odmerek 6,4 g/m<sup>2</sup> pomeni obremenitev z natrijem 81 mmol/m<sup>2</sup>. V kliničnih študijah so enakovredni odmerki natrijevega tiosulfata povzročili majhno prehodno povečanje ravni natrija v serumu, neodvisno od starosti, telesne površine, telesne mase, skupnega dnevnega odmerka natrijevega tiosulfata ali cikla cisplatina. Ravni natrija se vrnejo v izhodišče 18 ur ali 24 ur po dajanju zdravila.

###### *Neravnovesje elektrolitov*

Hipofosfatemija in hipokaliemija sta po zdravljenju z natrijevim tiosulfatom zelo pogosti. Ravnoesje elektrolitov in krvni tlak je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pretirani odmerki natrijevega tiosulfata lahko povzročijo hudo siljenje na bruhanje in bruhanje ter neravnovesje elektrolitov, spremembe krvnega tlaka in acidozo. Zdravljenje pri prevelikem odmerjanju zajema splošne podporne ukrepe, vključno z dajanjem tekočin in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje natrijevega tiosulfata ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: **še ni dodeljena**, oznaka ATC: **še ni dodeljena**

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem zaščite, ki jo daje natrijev tiosulfat pred ototoksičnostjo še ni popolnoma znan, vendar lahko vključuje naraščajoče ravni endogenih antioksidantov, zaviranje znotrajceličnega oksidativnega stresa ter neposredno interakcijo med cisplatinom in skupino tiol v natrijevem tiosulfatu, da nastane neaktivna vrsta platine.

Sočasna inkubacija natrijevega tiosulfata s cisplatinom je *in vitro* zmanjšala citotoksičnost cisplatina za tumorske celice; odložitev dodajanja natrijevega tiosulfata tem kulturam je preprečila zaščitni učinek.

#### Farmakodinamični učinki

Ni na voljo nobenih kliničnih farmakodinamičnih informacij, razen tistih, ki so navedene v oddelku o mehanizmu delovanja.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost natrijevega tiosulfata (STS) pri preprečevanju ototoksičnosti, ki jo povzroča cisplatin (CIS), so proučevali v dveh multicentričnih študijah, v katerih je bilo 112 pediatričnih bolnikov z različnimi solidnimi vrstami tumorja po vsakem dajanju zdravila CIS zdravljenih s STS. Varnost je bila ugotovljena z uporabo 1 do 5 odmerkov natrijevega tiosulfata na cikel kemoterapije, pri čemer so režimi variirali od enega odmerka CIS + STS na cikel do 5 odmerkov CIS + STS na cikel.

#### *Študija 1 – ključna študija*

Študija 1 je bila multicentrična, randomizirana, nadzorovana, odprta študija za oceno učinkovitosti in varnosti STS pri zmanjševanju ototoksičnosti pri otrocih, ki so prejeli kemoterapijo CIS za hepatoblastom s standardnim tveganjem (SR-HB, standard risk hepatoblastoma). Primerni so bili otroci stari od 1 meseca do 18 let s histološko potrjeno novo diagnosticirano HB. Otroci so bili naključno razporejeni v razmerju 1 : 1 v skupino, ki je prejela STS po vsakem odmerku CIS (krak CIS + STS), ali pa so prejeli samo CIS.

CIS so dajali v obliki 6-urne intravenske infuzije. Pred kirurškim posegom so bili opravljeni štirje cikli zdravljenja s CIS in dva dodatna cikla po-kirurškem posegu.

V kraku CIS+STS so intravensko infuzijo STS dajali v 15 minutah, z začetkom 6 ur po zaključku vsake infuzije CIS. Odmerki STS so bili odvisni od otrokove mase, kot sledi: otroci > 10 kg so prejeli ekvivalent 12,8 g/m<sup>2</sup> STS, otroci ≥ 5 do ≤ 10 kg so prejeli ekvivalent 9,6 g/m<sup>2</sup> STS in otroci < 5 kg so prejeli ekvivalent 6,4 g/m<sup>2</sup> STS.

V študiji je bilo registriranih 129 otrok, 114 otrok pa je bilo randomiziranih (61 bolnikov v kraku CIS + STS in 53 bolnikov v kraku zdravljenja samo s CIS). Od 114 randomiziranih bolnikov, se jih je pet pred zdravljenjem umaknilo: 2 bolnika zaradi preklica soglasja staršev, 2 bolnika zaradi preražvrstitve v HB z visokim tveganjem in eden zaradi neprimernosti.

Izguba sluha je bila opredeljena kot izguba sluha po Brockovi stopnji ≥ 1, merjena z zvočnimi ocenami po koncu zdravljenja študije ali pri starosti vsaj 3,5 let, ko je mogoče dobiti zanesljiv rezultat, odvisno od tega, kar je pozneje. Delež otrok v kraku CIS + STS z izgubo sluha, starih ≥ 3,5 leta (20 otrok [35,1 %]), je bil približno ena polovica v primerjavi s krakom s samostojnim zdravljenjem s CIS (35 otrok [67,3 %]) (preglednica 2). Ocenili so tudi preživetje brez dogodkov in celokupno preživetje.

**Preglednica 2: Povzetek populacije bolnikov in izguba sluha v študiji 1**

	Samo CIS	CIS + STS
<b>Populacija bolnikov</b>		
N (populacije z namenom zdravljenja)	52	57
Starost (v letih), mediana (najm., najv.)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Masa (kg) (povprečje, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (zdravljena populacija)	56	53
Število ciklov zdravljenja s CIS (povprečje, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulativni odmerek CIS (mg/m <sup>2</sup> ) (povprečje, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulativni odmerek STS (g/m <sup>2</sup> ) (povprečje, SD)	--	85,149 (24,390)
<b>Bolniki z izgubo sluha</b>		
N (populacija z namenom zdravljenja)	52	57
Da, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Ne, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relativno tveganje (95-odstotni IZ)		0,521 (0,349, 0,778)
Vrednost p		< 0,001

Tveganje za izgubo sluha je bilo statistično pomembno manjše v skupini, zdravljeni s CIS + STS, kot v skupini, zdravljeni samo s CIS, kar ustreza klinično pomembnemu 48-odstotnemu manjšemu tveganju po zdravljenju s STS.

Pri mediani spremljanja po 4,27 leta je bilo razmerje ogroženosti med obema krakoma zdravljenja v primeru preživetja brez dogodka (EFS) ([CIS + STS v primerjavi z zdravljenjem samo s CIS]): 0,96; 95 % IZ: 0,42; 2,23) in pri skupnem preživetju (razmerje ogroženosti: 0,48; 95 % IZ: 0,09, 2,61).

#### *Študija 2 – podporna študija*

Študija 2 je bila multicentrična, randomizirana, nadzorovana, odprta študija za oceno učinkovitosti in varnosti STS pri preprečevanju izgube sluha pri otrocih, ki so prejeli kemoterapijo CIS, za zdravljenje novo diagnosticiranega tumorja zarodnih celic (25,6 %), hepatoblastoma (5,6 %), meduloblastoma (20,8 %), nevroblastoma (20,8 %), osteosarkoma (23,2 %), atipičnega teratoidnega/rhabdoidnega tumorja (1,6 %), karcinoma horoidnega pleksusa (0,8 %) in anaplastičnega astrocitoma (0,8 %) ali katerega koli drugega malignega obolenja, zdravljenega s CIS; pri 7,5 % je bilo opravljeno predhodno lobanjsko sevanje. Primerni so bili otroci, stari od enega leta do 18 let, ki so morali prejemati kemoterapevtsko shemo, ki je vključevala kumulativni odmerek CIS ≥ 200 mg/m<sup>2</sup>, s posameznimi odmerki CIS, ki jih je bilo treba infundirati v času ≤ 6 ur. Otroci so bili randomizirani 1 : 1, da so prejeli bodisi STS 6 ur po vsakem odmerku CIS (CIS + STS) bodisi kemoterapijo, ki je vključevala CIS, brez naknadnega STS (samo CIS).



CIS je bilo uporabljen v skladu s protokoli za zdravljenje raka, značilnimi za posamezne bolezni, ki so bili takrat v uporabi. Kadar je bilo načrtovanih več dnevni odmerki CIS, je bil v protokolu določen vsaj 10-urni zamik med vsako infuzijo STS in začetkom infuzije CIS naslednjega dne.

V kraku CIS+STS so 10,2 g/m<sup>2</sup> STS dajali z intravensko infuzijo v 15 minutah, z začetkom 6 ur po zaključku vsake infuzije CIS. Pri otrocih, pri katerih je terapevtski protokol zahteval uporabo CIS na kg zaradi mladosti ali majhne telesne mase, je bilo vključeno zmanjšanje odmerka, ki je znašalo 341 mg/kg STS.

Primarni opazovani dogodek je bil sorazmerna pojavnost izgube sluha v skupini, zdravljeni s CIS + STS, in v skupini, zdravljeni samo s CIS, kot je opredeljeno s primerjavo meril Ameriškega združenja za govorni jezik in sluh (ASA), ocenjenih na začetku zdravljenja in štiri tedne po zadnjem ciklu cisplatina. Ocenjeni sta bili tudi EFS (event free survival), tj. prisotnost ali odsotnost napredovanja tumorja ali ponovitve ali razvoja kasnejše maligne neoplazme, in celokupno preživetje.

V študiji je bilo registriranih 131 otrok, 125 otrok pa je bilo randomiziranih (61 bolnikov v kraku CIS + STS in 64 bolnikov v kraku zdravljenja samo s CIS). Od 125 randomiziranih, sta se 2 bolnika pred zdravljenjem umaknila: en bolnik zaradi umika privolitve staršev in en zaradi odločitve raziskovalca.

Pri 104 bolnikih, pri katerih so izvedli tako izhodiščno in štiritedensko nadaljnje slušno ocenjevanje, je bil delež otrok v skupini s CIS + STS z izgubo sluha (14 bolnikov [28,6 %]) približno polovica deleža v skupini, zdravljeni samo s CIS (31 bolnikov [56,4 %]) (preglednica 3).

**Preglednica 3: Povzetek populacije bolnikov in izguba sluha v študiji 2**

	Samo CIS	CIS + STS
<b>Populacija bolnikov</b>		
N (populacija z namenom zdravljenja)	64	61
Starost (v letih), mediana (najm., najv.)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (populacija z namenom zdravljenja)	64	59
Masa (kg) (povprečje, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (varnostna populacija)	64	59
Število ciklov zdravljenja s CIS (povprečje, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulativni odmerek CIS (mg/m <sup>2</sup> ) (povprečje, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulativni odmerek STS (g/m <sup>2</sup> ) (povprečje, SD)	--	108,23 (80,24)
<b>Bolniki z izgubo sluha</b>		
N (učinkovitost populacije)	55	49
Da, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Ne, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relativno tveganje (95-odstotni IZ)		0,516 (0,318, 0,839)
Vrednost p		0,0040

Tveganje za izgubo sluha je bilo statistično pomembno manjše v skupini, zdravljeni s CIS + STS, kot v skupini, zdravljeni samo s CIS, kar ustreza klinično pomembnemu 48-odstotnemu manjšemu tveganju po zdravljenju s STS.

Pri mediani 5,33 leta spremljanja je bilo razmerje ogroženosti pri preživetju brez napredovanja bolezni med kraki ([CIS + STS v primerjavi s samostojnim CIS]: 1,27; 95 % IZ: 0,73, 2,18). Opažena je bila razlika v celokupnem preživetju (razmerje tveganja: 1,79; 95 % IZ: 0,86, 3,72). Pri bolnikih kategoriziranih post-hoc z lokalizirano boleznijo je bilo razmerje tveganja med kraki v EFS (1,02; 95-odstotni IZ: 0,49, 2,15 in v celokupnem preživetju (razmerje tveganja: 1,23; 95 % IZ: 0,41, 3,66)).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Natrijev tiosulfat se po peroralnem dajanju slabo absorbira in ga je zato treba dajati intravensko. Ob koncu intravenske infuzije natrijevega tiosulfata so njegove koncentracije v plazmi največje in nato hitro upadajo s končnim razpolovnim časom izločanja približno 50 minut. Raven pred odmerkom se vzpostavi v 3 do 6 urah po infundiranju. Več kot 95 % natrijevega tiosulfata se v urinu pojavi v prvih 4 urah po dajanju. Zato pri dajanju natrijevega tiosulfata v dveh zaporednih dnevih ni kopičenja v plazmi.

Pri otrocih in odraslih je bila najvišja raven natrijevega tiosulfata po 15-minutnem infundiranju odmerka, enakovrednega  $12,8 \text{ g/m}^2$ , približno 13 mM. Koncentracije tiosulfata v plazmi se spreminjajo sorazmerno z odmerkom. Kaže, da starost ni vplivala na najvišje koncentracije natrijevega tiosulfata v plazmi ali na kasnejše znižanje. Populacijski farmakokinetični model, ki vključuje spremenljivke rasti in dozorevanja za pediatrično populacijo, je pokazal, da so bile predvidene ravni natrijevega tiosulfata v plazmi ob koncu infundiranja dosledne pri vseh priporočenih odmerkih za navedeni razpon starosti in telesne mase.

### Porazdelitev

Natrijev tiosulfat se ne veže na beljakovine v človeški plazmi. Natrijev tiosulfat je anorganska sol, anioni tiosulfata pa ne prehajajo zlahka skozi membrane. Zato se zdi, da je volumen porazdelitve v veliki meri omejen na zunajcelične prostore in ocenjen na  $0,23 \text{ l/kg}$  pri odraslih. Pri živalih so ugotovili, da se natrijev tiosulfat porazdeli v polž. Zdi se, da porazdelitve preko krvno-možganske pregrade ali placente ni ali pa je omejena. Tiosulfat je endogena spojina, ki je prisotna v vseh celicah in organih. Raven endogenega tiosulfata v serumu je bila  $5,5 \pm 1,8 \text{ }\mu\text{M}$  pri odraslih prostovoljcih.

### Biotransformacija

Metaboliti natrijevega tiosulfata v okviru kliničnih študij niso bili določeni. Tiosulfat je endogeni vmesni produkt presnove aminokislin, ki vsebuje žveplo. Presnova tiosulfata ne vključuje encimov CYP; presnavlja se s tiosulfatno sulfur transferazo in tiosulfatno reduktazo v sulfite, ki hitro oksidirajo v sulfat.

### Izločanje

Natrijev tiosulfat (tiosulfat) se izloča z glomerularno filtracijo. Po dajanju so ravni tiosulfata v urinu visoke, približno polovica odmerka natrijevega tiosulfata se izloči nespremenjena z urinom; skoraj vse se izloči v prvih 4 urah po dajanju. Ledvični očistek tiosulfata je bil dober v primerjavi z očistkom inulina kot merilo za GFR.

Izločanje endogenega tiosulfata v žolču je bilo zelo nizko in se po dajanju natrijevega tiosulfata ni povečalo. Študij masne bilance niso izvedli, vendar se pričakuje, da bo neledvični očistek v glavnem povzročil izločanje sulfatov skozi ledvice. Majhen del sulfonskega žvepla, pridobljenega z natrijevim tiosulfatom, lahko postane del endogene celične presnove žvepla.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih na hemodializi je bil skupni očistek natrijevega tiosulfata  $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$  (brez dialize) v primerjavi s  $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$  pri zdravih prostovoljcih. Ta očistek je bil v bistvu podoben neledvičnemu očistku, opaženem pri zdravih prostovoljcih ( $1,86 \pm 0,45 \text{ mL/min/kg}$ ). Ker pri bolnikih s hemodializo ni bilo glomerularne filtracije, je to povzročilo le približno 25-odstotno zvišanje najvišjih ravni tiosulfata v plazmi in skoraj dvakratno povečanje skupne izpostavljenosti. Šteje se, da je koncentracija tiosulfata v plazmi najpomembnejši parameter, povezan z učinkovitostjo zdravlila. Poleg tega se šteje, da so najpogostejši neželeni učinki povezani z obremenitvijo z natrijem

ob dajanju natrijevega tiosulfata in sočasni elektrolitskimi neravnovesji (glejte poglavje 4.4). Predklinične študije so pokazale, da so akutni učinki, ki omejujejo odmerke, povezani z vnosom natrija. Natrijev tiosulfat je namenjen le za dajanje v povezavi s kemoterapijo s cisplatinom. Cisplatin je kontraindiciran pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic, zato se natrijev tiosulfat brez dajanja cisplatina ne daje.

#### Okvara jeter

Podatki o uporabi natrijevega tiosulfata pri bolnikih z okvaro jeter niso na voljo. Vendar je aktivnost tiosulfatne transferaze/reduktaze vseprisotna, vključno s tkivi, kot so rdeče krvne celice, jetra, ledvice, črevesje, mišice in možgani. Zato so spremembe v farmakokinetiki tiosulfata pri bolnikih z okvaro jeter verjetno omejene in nimajo kliničnega pomena.

#### Študije medsebojnega delovanja

Natrijev tiosulfat se ne veže na beljakovine v človeški plazmi. Zaradi kemijskih lastnosti natrijevega tiosulfata in opažanj, da se natrijev tiosulfat ne porazdeli zlahka prek membranskih pregrad in se izloča z glomerularno filtracijo, je interakcija z membranskimi prenašalci zdravil malo verjetna.

#### *Študije in vitro*

##### Encimi citokroma P450

Natrijev tiosulfat je induktor CYP2B6, ne pa tudi CYP1A2 ali CYP3A4. Natrijev tiosulfat ni zaviralec CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4 v klinično pomembnih koncentracijah.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Genotoksičnost

Natrijev tiosulfat ni bil genotoksičen v *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test) z ali brez presnovne aktivacije in ni bil klastogen v *in vitro* testu celic sesalcev (izmenjava sestrskih kromatid) z uporabo človeških perifernih limfocitov.

#### Rakotvornost

Dolgoročnih študij na živalih za oceno potencialne kancerogenosti natrijevega tiosulfata niso izvedli.

#### Zmanjšanje plodnosti

Iz študij na živalih ni dovolj podatkov za oceno učinkov intravenske infuzije natrijevega tiosulfata na plodnost.

#### Razvojna toksičnost

Ni dovolj informacij iz študij na živalih, da bi lahko ocenili razvojna tveganja pri intravenski infuziji natrijevega tiosulfata.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

borova kislina  
voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leti

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj po odprtju. Če zdravila ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2–8 °C.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri nadzorovani sobni temperaturi za zdravilo, shranjeno v intravenskih vrečkah iz polivinil klorida, etilen vinil acetata in poliiolefina.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viale tipa I, 100 ml, iz prozornega stekla, zatesnjene z zamaškom iz klorirane butilne gume in aluminijastim pokrovom. Vsaka viala vsebuje 100 ml raztopine za infundiranje.

Viale so na voljo v škatlah po 1 vialo.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

To zdravilo je sterilna raztopina za infundiranje, ki je pripravljena za uporabo.

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo, vse neuporabljene raztopine pa je treba zavreči.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1734/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 26. maja 2023

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) zdravila, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Pedmarqsi 80 mg/ml raztopina za infundiranje  
natrijev tiosulfat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Vsaka 100-ml viala vsebuje 8 g natrijevega tiosulfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: borova kislina, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid  
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

1 viala  
8 g/100 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

Intravenska uporaba. Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo Pedmarqsi se ne sme uporabljati pri novorojenčkih, mlajših od 1 meseca.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1734/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

VIALA

**1. IME ZDRAVILA**

Pedmarqsi 80 mg/ml raztopina za infundiranje  
natrijev tiosulfat

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Vsaka 100-ml viala vsebuje 8 g natrijevega tiosulfata.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: borova kislina, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid  
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

1 viala  
8 g/100 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

Intravenska uporaba. Samo za enkratno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo Pedmarqsi se ne sme uporabljati pri novorojenčkih, mlajših od 1 meseca.

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/23/1734/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo: Navodilo za uporabo

### Pedmarqsi 80 mg/ml raztopina za infundiranje natrijev tiosulfat

**Preden vi ali vaš otrok začneta prejemati to zdravilo, natančno preberite to navodilo za uporabo v celoti, ker vsebuje pomembne informacije.**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če pri vas ali vašem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Pedmarqsi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Pedmarqsi
3. Kako se uporablja zdravilo Pedmarqsi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Pedmarqsi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Pedmarqsi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Pedmarqsi vsebuje učinkovino natrijev tiosulfat.

Zdravilo Pedmarqsi se uporablja za zmanjšanje tveganja za izgubo sluha zaradi zdravila za zdravljenje raka cisplatina. Daje se otrokom in mladostnikom, starim od enega meseca do 18 let, ki se zdravijo s cisplatinom zaradi čvrstih tumorjev, ki se niso razširili na druge dele telesa.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli zdravilo Pedmarqsi

##### Ne dajajte zdravila Pedmarqsi,

če je otrok:

- alergičen na natrijev tiosulfat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- dojenček, mlajši od 1 meseca.

##### Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vi ali vaš otrok prejmete zdravilo Pedmarqsi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če je pri otroku:

- po predhodnem odmerku natrijevega tiosulfata prišlo do alergijske reakcije, kot so izpuščaji, koprivnica ali oteženo dihanje;
- znana alergija na kemikalije, imenovane sulfiti – to lahko pomeni, da obstaja večja verjetnost, da boste imeli vi ali otrok alergijsko reakcijo na to zdravilo;
- prisotno slabo delovanje ledvic ali resna bolezen ledvic;
- zaradi drugega zdravstvenega stanja potrebuje prehrano z nizko vsebnostjo soli.

##### Druga zdravila in zdravilo Pedmarqsi

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### **Nosečnost in dojenje**

Tega zdravila ne smete prejemati, če ste vi ali vaš otrok noseči (ali bi lahko bili noseči) ali če dojite. To zdravilo se daje samo po kemoterapiji s cisplatinom, ki lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku. Z zdravnikom se posvetujte, ali obstaja potreba po kontracepciji tako med zdravljenjem kot tudi 6 mesecev po zdravljenju.

### **Zdravilo Pedmarqsi vsebuje borovo kislino**

To zdravilo vsebuje borovo kislino, ki lahko pri kroničnem dajanju zmanjša plodnost.

### **Zdravilo Pedmarqsi vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 23 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v vsakem ml. To ustreza 1–2 % varnega zaužitja natrija pri otrocih, starih od 1 do 17 let, in 12 % pri dojenčkih, starih od 7 do 11 mesecev.

## **3. Kako se uporablja zdravilo Pedmarqsi**

Preden boste vi ali vaš otrok prejeli to zdravilo, bo/boste prejel/i zdravila proti siljenju na bruhanje, ki pomagajo preprečevati bruhanje.

To zdravilo je raztopina, ki jo zdravnik ali medicinska sestra daje v obliki infundiranja (kapalne infuzije) v veno. To se običajno opravi prek cevke, vstavljene v veno v prsnem košu, znane kot centralna linija. Infuzija se daje 15 minut. Zdravljenje se začne 6 ur po končanem odmerku cisplatina.

Odmerek tega zdravila se določi glede na vašo velikost (telesno površino) v m<sup>2</sup>, ki se izračuna na podlagi telesne višine in mase. Priporočeni odmerek pri posameznikih, ki tehtajo 10 kg ali več, je 12,8 g na m<sup>2</sup>; manjši odmerki se dajejo tistim, ki tehtajo manj kot 10 kg. Vaš zdravnik bo določil odmerek, ki je primeren za vas ali vašega otroka.

### **Če ste vi ali vaš otrok prejeli več zdravila Pedmarqsi, kot bi smeli**

Ker odmerek določijo in preverijo zdravstveni delavci, je malo verjetno, da boste vi ali vaš otrok prejeli napačno količino. Ob prevelikem odmerjanju se pri vas ali vašem otroku lahko pojavijo siljenje na bruhanje, bruhanje, spremembe ravni natrija, fosfata ali kalija v krvi, spremembe krvnega tlaka ali kislina kri (presnovna acidoza), ki lahko povzročijo siljenje na bruhanje, bruhanje, zaspanost in zasoplost. Zdravnik lahko vam ali vašemu otroku predpiše simptomatsko zdravljenje teh neželenih učinkov.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Resni neželeni učinki**

Če se pri vas ali vašem otroku pojavi huda alergijska reakcija na to zdravilo s simptomi, kot so kožni izpuščaji, tiščanje v prsih, piskajoče dihanje, težko dihanje ali občutek mraza, o tem takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

### **Drugi neželeni učinki**

Drugi neželeni učinki, opaženi pri tem zdravilu, so običajno blagi. Neželeni učinki, ki jih lahko občutite vi ali vaš otrok, so:

**Zelo pogosti** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Siljenje na bruhanje (navzea)



- Bruhanje
- Znižana raven fosfata ali kalija, opažena pri krvnih preiskavah
- Zvišana raven natrija, opažena pri krvnih preiskavah

**Pogosti** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 100 bolnikov)

- Povišan ali znižan krvni tlak
- Znižana raven kalcija, opažena pri krvnih preiskavah
- Kisla kri (metabolna acidoza), ki lahko povzroči siljenje na bruhanje, bruhanje, zaspanost in zasoplost

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če pri vas ali vašem otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Pedmarqsi**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Pedmarqsi**

- Učinkovina je natrijev tiosulfat v brezvodni obliki.
- Druge sestavine zdravila so:
  - borova kislina (0,25 mg/ml)
  - voda za injekcije
  - klorovodikova kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje pH (glejte poglavje 2; zdravilo Pedmarqsi vsebuje natrij).

### **Izgled zdravila Pedmarqsi in vsebina pakiranja**

To zdravilo je raztopina za infundiranje.

To zdravilo je bistra in brezbarvna sterilna raztopina, ki je na voljo v prozornih steklenih vialah, zaprtih z gumijastim zamaškom in aluminijasto odstranljivo zaporko. Ena škatla vsebuje 1 vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

**Proizvajalec**  
MIAS Pharma Limited  
Suite 2, Stafford House  
Strand Road  
Portmarnock  
Co. Dublin  
Irska

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### **Odmerjanje in način uporabe**

#### *Čas dajanja v povezavi s cisplatinom*

Čas dajanja natrijevega tiosulfata glede na kemoterapijo s cisplatinom je ključnega pomena.

Če se daje natrijev tiosulfat:

- manj kot 6 ur po končanem infundiranju cisplatina: lahko zmanjša učinkovitost cisplatina proti tumorju;
- več kot 6 ur po končanem infundiranju cisplatina: morda ne bo učinkovit pri preprečevanju ototoksičnosti.

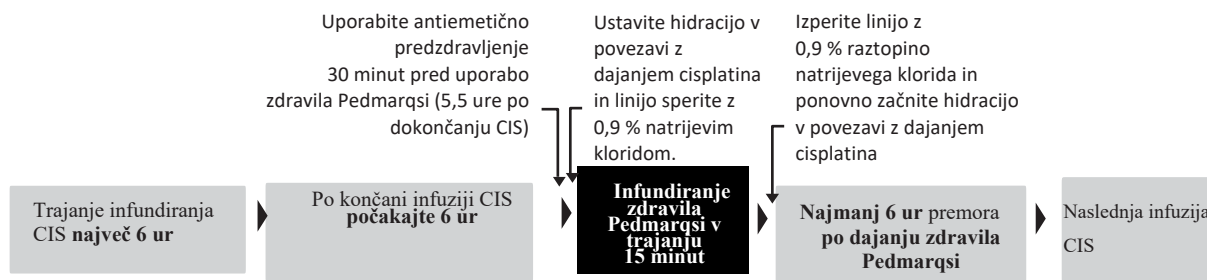
Natrijev tiosulfat uporabite samo po 6-urnem ali krajšem infundiranju cisplatina. Natrijevega tiosulfata ne uporabljajte, če:

- infundiranje cisplatina traja več kot 6 ur ali
- je naslednja infuzija cisplatina načrtovana v 6 urah.

Če se cisplatin daje zaporedne dni, je treba zagotoviti najmanj 6-urni premor po infuziji natrijevega tiosulfata in pred naslednjo infuzijo cisplatina.

Po infundiranju cisplatina:

- zagotoviti je treba visoko učinkovito intravensko antiemetično terapijo z več učinkovinami 30 minut pred dajanjem natrijevega tiosulfata, tj. 5,5 ur po končani infuziji cisplatina.
- To zdravilo je raztopina za infundiranje, pripravljena za uporabo.
- V brizgi pripravite potrebni ml natrijevega tiosulfata, 80 mg/ml, ali ga dodajte v prazno, sterilno vrečko za infundiranje.
- Zaustavite hidracijo v povezavi za dajanjem cisplatina in linijo sperite z 0,9 % natrijevim kloridom.
- Natrijev tiosulfat infundirajte 15 minut (6 ur po končani infuziji cisplatina).
- Linijo sperite z 0,9 % natrijevim kloridom in takoj zatem ponovno začnite hidracijo v povezavi z dajanjem cisplatina.



CIS = cisplatin

Glejte „čas dajanja v zvezi s cisplatinom“ za kritične informacije glede časa dajanja natrijevega tiosulfata.

To zdravilo je na voljo kot viala za enkratno uporabo, ki vsebuje 8 g v obliki 80 mg/ml. Priporočeni odmerek natrijevega tiosulfata za preprečevanje ototoksičnosti, ki jo povzroča cisplatin, je odvisen od telesne mase in se normalizira na telesno površino v skladu s spodnjo preglednico:

Telesna masa	Odmerek	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5 do 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>

### Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom ter odstranjevanje

To zdravilo je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri nadzorovani sobni temperaturi za zdravilo, shranjeno v intravenskih vrečkah iz polivinil klorida, etilen vinil acetata in poliolefina.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju. Če pripravljene raztopine ne uporabite takoj, je za čas shranjevanja pripravljene raztopine in za pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.