

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename 100 ml flakone yra 8 g natrio tiosulfato (bevandenės druskos forma).

Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 80 mg natrio tiosulfato.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 0,25 mg boro rūgšties ir 23 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Infuzinis tirpalas yra skaidrus, bespalvis tirpalas iš esmės be kietųjų dalelių, kurio pH 7,7–9,0, o osmolališkumas – 980–1 200 mOsm/kg.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Pedmarqsi skiriamas pacientams nuo 1 mėnesio iki < 18 metų, kuriems diagnozuoti lokalizuoti, nemetastazavę solidiniai navikai, siekiant išvengti cisplatinos chemoterapijos sukeliama ototoksiškumo.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Pedmarqsi skirtas vartoti tik lignoninėje, prižiūrint atitinkamos kvalifikacijos gydytojui.

#### Dozavimas

Rekomenduojama natrio tiosulfato dozė, skiriama siekiant išvengti cisplatinos sukeliama ototoksiškumo, priklauso nuo kūno svorio ir normalizuojama pagal kūno paviršiaus plotą, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Kūno svoris	Dozė	Kiekis
> 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>

Siekiant sumažinti pykinimo ir vėmimo atvejų skaičių, rekomenduojamas parengiamasis gydymas antiemetikais (žr. 4.4 skyrių).

#### Ypatingos populiacijos

*Neišnešioti ir išnešioti naujagimiai nuo gimimo iki mažiau nei 1 mėnesio amžiaus*

Natrio tiosulfato draudžiama skirti neišnešiotiems ir išnešiotiems naujagimiams nuo gimimo iki mažiau nei 1 mėnesio amžiaus (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### *Sutrikusi inkstų veikla*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių). Dėl natrio tiosulfate esančio natrio pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, kyla didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika (žr. 4.4 skyrių).

### *Sutrikusi kepenų veikla*

Pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, koreguoti vaisto dozės nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

### Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Kadangi tai yra hipertoninis vaistinis preparatas, jį rekomenduojama leisti į centrinę veną.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Natrio tiosulfatas leidžiamas atliekant 15 minučių trukmės infuziją.

### *Infuzijos laikas cisplatinos chemoterapijos atžvilgiu*

Itin svarbu, kad natrio tiosulfato infuzija būtų atliekama tinkamu laiku cisplatinos chemoterapijos atžvilgiu.

Jeigu natrio tiosulfatas leidžiamas į veną:

- praėjus mažiau nei 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos – gali sumažėti cisplatinos veiksmingumas gydant naviką;
- praėjus daugiau kaip 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos – natrio tiosulfatas gali būti neveiksmingas siekiant išvengti ototoksiškumo.

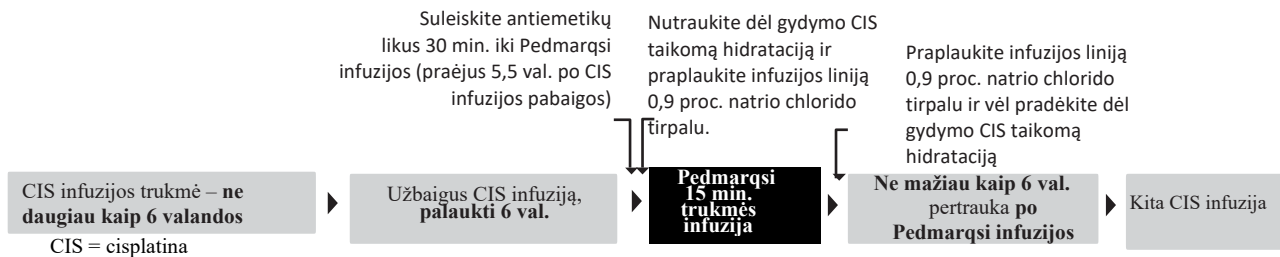
Natrio tiosulfato infuziją galima atlikti tik po ne ilgesnės kaip 6 valandų trukmės cisplatinos infuzijos. Nevartokite natrio tiosulfato, jei:

- cisplatinos infuzijos trukmė ilgesnė nei 6 valandos arba
- per ateinančias 6 valandas numatoma atlikti dar vieną cisplatinos infuziją.

Jei cisplatinos infuzija atliekama kelias dienas iš eilės, pasirūpinkite, kad, prieš atliekant paskesnę cisplatinos infuziją, po natrio tiosulfato infuzijos būtų padaryta bent 6 valandų pertrauka.

### *Užbaigus cisplatinos infuziją*

- Likus 30 min. iki natrio tiosulfato infuzijos, t. y. praėjus 5,5 val. po cisplatinos infuzijos pabaigos, suleiskite pacientui į veną kelių rūšių labai veiksmingų antiemetikų.
- Šis vaistinis preparatas yra paruoštas vartoti infuzinis tirpalas.
- Pasiruoškite reikiamą natrio tiosulfato (80 mg/ml) kiekį mililitrais švirkšte arba suleiskite jį į tuščią, sterilų infuzijos maišelį.
- Sustabdykite gydymui cisplatina skirtą hidratacinio tirpalo infuziją ir praplaukite infuzijos liniją 0,9 proc. natrio chlorido tirpalu.
- Natrio tiosulfatą reikia suleisti į veną per 15 minučių (praėjus 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos).
- Praplaukite infuzijos liniją 0,9 proc. natrio chlorido tirpalu ir nedelsdami vėl pradėkite dėl gydymo cisplatina taikomą hidrataciją.



### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Naujagimiai iki 1 mėnesio – dėl hipernatremijos rizikos (žr. 4.4 skyrių).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Padidėjęs jautrumas

Padidėjusio jautrumo reakcijos nustatytos atliekant klinikinius tyrimus po natrio tiosulfato infuzijos (žr. 4.8 skirsnį). Jos pasireiškė šiais simptomais: išbėrimu, tachikardija, šaltkrėčiu ir dispnėja.

Natrio tiosulfate gali būti natrio sulfito pėdsakų. Retais atvejais jis gali sukelti kelias padidėjusio jautrumo reakcijas ir bronchų spazmus. Astma sergantiems pacientams jautrumas sulfitam pasireiškia dažniau, nei nesergantiems astma.

Turi būti užtikrinta galimybė nedelsiant suleisti antihistamininių vaistinių preparatų (pvz., difenhidramino ir steroidų), jeigu pacientui pasireikštų alerginė reakcija. Jeigu reakcija yra tokia, kad paciento gydymas natrio tiosulfatu bus tęsiamas po kitos cisplatinos infuzijos, prieš atliekant natrio tiosulfato infuziją reikia suleisti antihistamininių vaistinių preparatų ir atidžiai stebėti pacientą.

#### Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas

Į veną sulašinus 12,8 g/m<sup>2</sup> dozę, į organizmą patenka 162 mmol/m<sup>2</sup> natrio, sulašinus 9,6 g/m<sup>2</sup> – 121 mmol/m<sup>2</sup>, o sulašinus 6,4 g/m<sup>2</sup> – 81 mmol/m<sup>2</sup>. Reikia atidžiai stebėti paciento elektrolitų pusiausvyrą ir kraujospūdį ir nelašinti natrio tiosulfato, jeigu gydymo ciklo metu iki atliekant natrio tiosulfato infuziją pradinė natrio koncentracija serume yra > 145 mmol/l.

Jaunesnių nei 1 mėnesio pacientų natrio homeostazė ne taip gerai išsivysčiusi, todėl natrio tiosulfatu draudžiama gydyti naujagimius (žr. 4.3 skyrių).

Taip pat reikia stebėti magnio, kalio ir fosfatų kiekį serume ir, esant poreikiui, skirti papildų, nes intraveninė skysčių terapija kartu su cisplatinos chemoterapija ir natrio tiosulfato infuzijomis gali sukelti trumpalaikius elektrolitų pusiausvyros sutrikimus.

#### Pykinimas ir vėmimas

Atliekant natrio tiosulfato infuzijas, dėl per trumpą laiką į organizmą patekusio didelio natrio kiekio gali laikinai padažnėti ir sustiprėti pykinimas ir vėmimas (žr. 4.8 skyrių). Be antiemetikų, kurie profilaktiškai skiriami prieš atliekant cisplatinos infuziją, likus 30 min. iki natrio tiosulfato infuzijos reikia papildomai suleisti kelių rūšių antiemetikų. Paprastai pykinimas ir vėmimas praeina netrukus po to, kai baigiama natrio tiosulfato infuzija.

#### Sutrikusi inkstų veikla

Yra žinoma, kad didelė natrio tiosulfato dalis pasišalina iš organizmo per inkstus (žr. 5.2 skyrių), todėl vartojant natrio tiosulfatą pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, gali kilti didesnė nepageidaujamų

reakcijų rizika. Kadangi cisplatinos chemoterapija siejama su toksiniu poveikiu inkstams, reikia stebėti inkstų veiklą ir imtis atsargumo priemonių bei atidžiai stebėti elektrolitų kiekį, jei glomerulų filtracijos greitis (GFG) nukristų žemiau 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje kaip buferio yra boro rūgšties (0,25 mg/ml). Boro rūgštis gali pakenkti vaisingumui, kai ji ilgą laiką vartojama didesnėmis nei 0,2 mg/kg per parą dozėmis. Per 6 mėnesius šis vaistinis preparatas su pertraukomis leidžiamas į veną 6–30 kartų, kai taikoma cisplatinos chemoterapija. Kartu su boro rūgštimi, kurią mes gauname iš geriamojo vandens, tai sudaro 0,17–0,22 mg/kg per parą, priklausomai nuo vaiko amžiaus ir dydžio.

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 23 mg natrio – tai atitinka 1,15 proc. PSO suaugusiesiems rekomenduojamos didžiausios 2 g natrio paros normos. Taip pat šis kiekis atitinka 1,15–2,1 proc. Europos maisto saugos tarnybos (EFSA) nustatytos saugios 1,1–2 g natrio paros normos 1–17 metų vaikams ir 11,5 proc. EFSA nustatytos saugios 0,2 g natrio paros normos 7–11 mėnesių kūdikiams. Į tai reikėtų atsižvelgti gydant pacientus, kurių mityboje ribojamas natrio kiekis.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Natrio tiosulfatą galima lašinti į veną praėjus ne mažiau kaip 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos. Natrio tiosulfato negalima lašinti į veną, jeigu cisplatinos infuzija trunka ilgiau kaip 6 valandas arba jeigu per ateinančias 6 valandas numatoma atlikti dar vieną cisplatinos infuziją (žr. 4.2 skyrių). Infuziją atliekant vėliau, išvengiama galimo cisplatinos chemoterapijos veiksmingumo sumažėjimo gydant naviką.

Kitų sąveikos tyrimų neatlikta. Reikšminga farmakokinetinė sąveika mažai tikėtina, nes tiosulfatas vartojamas retai, tik kai taikomas gydymas cisplatiną, ir tiosulfatas greitai, per kelias valandas po infuzijos, pašalinamas iš organizmo. Natrio tiosulfatas gali indukuoti CYP2B6 (žr. 5.2 skyrių).

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Duomenų apie natrio tiosulfato vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Atlikta nepakankamai į veną lašinamo natrio tiosulfato toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo sumetimais nėštumo metu natrio tiosulfato geriau nevartoti.

Natrio tiosulfatas skirtas vartoti tik kai taikoma cisplatinos chemoterapija. Cisplatiną nevartojama nėštumo metu, nebent gydytojas mano, kad konkrečiai pacientei kylanti rizika yra klinikinio požiūriu pagrįsta. Cisplatiną gydomi pacientai įspėjami apie būtinybę naudoti atitinkamas kontracepcijos priemones gydymo laikotarpiu ir 6 mėnesius po gydymo cisplatiną, nes cisplatiną yra toksiška embrionui ir vaisiui.

##### Žindymas

Nežinoma, ar natrio tiosulfatas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Atsargumo sumetimais žindymo laikotarpiu natrio tiosulfato geriau nevartoti.

Natrio tiosulfatas skirtas vartoti tik kai taikoma cisplatinos chemoterapija, kurios metu pacientėms draudžiama žindyti.

## Vaisingumas

Klinikinių tyrimų duomenų apie galimą natrio tiosulfato poveikį vaisingumui nėra. Tyrimų su gyvūnais metu surinkta nepakankamai informacijos, pagal kurią būtų galima įvertinti į veną lašinamo natrio tiosulfato poveikį vaisingumui.

Natrio tiosulfatas skirtas vartoti tik kai taikoma cisplatinos chemoterapija. Yra žinoma, kad gydymas cisplatina neigiamai veikia vaisingumą.

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,25 mg boro rūgšties, kuri – jei ilgą laiką vartojama didesnėmis nei 0,2 mg/kg per parą dozėmis – gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.4 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Natrio tiosulfatas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo charakteristikų santrauka

Rimčiausia nepageidaujama reakcija yra padidėjęs jautrumas, kuris pasireiškė  $\geq 1$  pacientui iš 10 (11 %) (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios nustatytos  $\geq 1$  pacientui iš 10, yra vėmimas (44 proc.), pykinimas (23 proc.), hipernatremija (19 proc.), hipofosfatemija (18 proc.) ir hipokalemija (21 proc.).

#### Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Toliau pateiktoje 1 lentelėje nurodyta informacija suskirstyta pagal MedDRA nustatytą sisteminių organų klasifikaciją (SOK ir pirmenybinio termino lygis) ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibrėžiamas taip: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retos ( $< 1/10000$ ) arba dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal sunkumą nuo rimčiausių iki lengviausių.

**1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

<b>Sisteminė organų klasė</b>	<b>Nepageidaujamas poveikis</b>	<b>Dažnis</b>
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Labai dažnas (11 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipokalemija	Labai dažnas (21 %)
	Hipernatremija	Labai dažnas (19 %)
	Hipofosfatemija	Labai dažnas (18 %)
	Metabolinė acidozė	Dažnas (3 %)
	Hipokalcemija	Dažnas (7 %)
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Dažnas (2 %)
	Hipotenzija	Dažnas (2 %)
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	Labai dažnas (44 %)
	Pykinimas	Labai dažnas (23 %)

#### Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Pykinimas ir vėmimas*

Natrio tiosulfato infuzija dažnai sukelia pykinimą ir vėmimą. Pykinimas ir vėmimas paprastai praeina netrukus po to, kai baigiama natrio tiosulfato infuzija (žr. 4.4 skyrių).

## *Hipernatremija*

Į veną sulašinus 12,8 g/m<sup>2</sup> dozę, į organizmą patenka 162 mmol/m<sup>2</sup> natrio, sulašinus 9,6 g/m<sup>2</sup> – 121 mmol/m<sup>2</sup>, o sulašinus 6,4 g/m<sup>2</sup> – 81 mmol/m<sup>2</sup>. Klinikinių tyrimų metu pacientams sulašinus lygiavertes tiosulfato dozes, natrio kiekis serume laikinai šiek tiek padidėjo, nepriklausomai nuo amžiaus, kūno paviršiaus ploto, kūno svorio, bendros natrio tiosulfato paros dozės ir cisplatinos ciklo. Natrio koncentracija sumažėja iki pradinio lygio per 18 arba 24 valandas po infuzijos.

## *Elektrolitų pusiausvyros sutrikimas*

Po gydymo natrio tiosulfatu labai dažnai išsivysto hipofosfatemija ir hipokalemija. Reikėtų atidžiai stebėti elektrolitų pusiausvyrą ir kraujospūdį (žr. 4.4 skyrių).

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Per didelės natrio tiosulfato dozės gali sukelti stiprų pykinimą ir vėmimą, taip pat elektrolitų pusiausvyros sutrikimą, kraujospūdžio pokyčius ir acidozę. Gydant perdozavimą, reikia taikyti bendrąsias pagalbines priemones, įskaitant skysčių terapiją, ir stebėti paciento klinikinę būklę. Specifinio priešnuodžio perdozavus natrio tiosulfato nėra.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – dar nepriskirta, ATC kodas – dar nepriskirtas

#### Veikimo mechanizmas

Nuo ototoksiškumo apsaugančio natrio tiosulfato poveikio mechanizmas nevisiškai ištirtas, tačiau gali būti, kad jis susijęs su didėjančiu vidinių antioksidantų kiekiu, intraceliulinio oksidacinio streso slopinimu ir tiesiogine cisplatinos ir tiolio grupės natrio tiosulfato molekulėje sąveika, dėl kurios susidaro neaktyvios rūšies platina.

Inkubuojant natrio tiosulfate ir cisplatinoje, sumažėjo cisplatinos *in vitro* toksinis poveikis naviko ląstelėms; uždelsus šių kultūrų terpę papildyti natrio tiosulfatu, apsauginis poveikis nepasireiškė.

#### Farmakodinaminis poveikis

Nėra jokių klinikinių duomenų apie farmakodinaminį poveikį, be tos informacijos, kuri pateikta skyriuje apie veikimo mechanizmą.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Natrio tiosulfato (NTS) veiksmingumas siekiant išvengti cisplatinos (CIS) sukeliama ototoksiškumo buvo tiriamas atliekant du daugiacentrius tyrimus su 112 vaikų. Jiems buvo diagnozuoti įvairūs solidiniai navikai ir jie buvo gydomi NTS po kiekvienos CIS infuzijos. Saugumas buvo įrodytas naudojant 1–5 natrio tiosulfato dozes per vieną chemoterapijos ciklą, taikant režimus, kurie įvairavo nuo 1 CIS+NTS dozės per ciklą iki 5 CIS+NTS dozių per ciklą.

### Tyrimas Nr. 1 – pagrindinis tyrimas

Tyrimas Nr. 1 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atviras tyrimas, kuriuo siekta įvertinti NTS veiksmingumą ir saugumą siekiant sumažinti ototoksiškumą vaikams, kuriems buvo taikoma CIS chemoterapija gydant standartinės rizikos hepatoblastomą (HB). Dalyvauti tyrime galėjo vaikai nuo 1 mėnesio iki 18 metų amžiaus, kuriems histologiniu tyrimu buvo patvirtinta pirmą kartą diagnozuota HB. Atsitiktinės atrankos būdu vaikams santykiu 1:1 buvo paskirtas gydymas NTS po kiekvienos CIS dozės (CIS+NTS atšakoje) arba tik CIS.

CIS buvo leidžiamas į veną atliekant 6 valandų trukmės infuziją. Keturi CIS chemoterapijos kursai buvo užbaigti prieš operaciją, dar 2 kursai buvo paskirti po operacijos.

CIS+NTS atšakoje NTS buvo leidžiamas į veną atliekant 15 minučių trukmės infuziją, ją pradėdant praėjus 6 valandoms po kiekvienos CIS infuzijos pabaigos. NTS dozės priklausė nuo vaiko svorio: > 10 kg sveriantiems vaikams buvo leidžiama 12,8 g/m<sup>2</sup> atitinkanti NTS dozė, ≥ 5–< 10 kg svorio vaikams – 9,6 g/m<sup>2</sup> atitinkanti NTS dozė, o < 5 kg sveriantiems vaikams – 6,4 g/m<sup>2</sup> atitinkanti NTS dozė.

Iš viso buvo užregistruoti 129 vaikai, randomizuota 114 vaikų (61 pacientas priskirtas CIS+NTS atšakai ir 53 pacientai – vienos CIS atšakai). Dar nepasidėjęs tyrimui, 5 iš 114 randomizuotų pacientų pasitraukė iš tyrimo: 2 pacientai pasitraukė dėl to, kad jų tėvai atšaukė savo sutikimą, 2 pacientai – dėl to, kad jų liga buvo perklasifikuota ir priskirta didelės rizikos HB, ir vienas – dėl to, kad neatitiko dalyvavimo tyrime kriterijų.

Prikurtimas buvo apibrėžtas kaip ≥ 1 laipsnis pagal Broko (*Brock*) skalę, nustatytas atlikus audiologinius vertinimus pasibaigus tyrimo metu taikytam gydymui arba sulaukus bent 3,5 metų amžiaus, kai buvo galima gauti patikimą rezultatą, atsižvelgiant į tai, kas įvyko vėliau. CIS+NTS atšakoje ≥ 3,5 metų vaikų, kuriems buvo nustatytas prikurtimas, dalis (20 vaikų [35,1 proc.]) buvo maždaug perpus mažesnė, palyginti su vienos CIS atšaka (35 vaikai [67,3 proc.]) (2 lentelė). Taip pat buvo vertinama išgyvenimo be reiškinų trukmė (angl. *event free survival*) ir bendra išgyvenimo trukmė (angl. *overall survival*).

**2 lentelė. Tyrimo Nr. 1 pacientų populiacijos ir prikurtimo duomenų suvestinė**

	Tik CIS	CIS + NTS
<b>Pacientų populiacija</b>		
N (numatytų gydyti pacientų [ITT] populiacija)	52	57
Amžius (metai), mediana (min, max)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Svoris (kg) (vidurkis, SN)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (gydytų pacientų populiacija)	56	53
CIS ciklų skaičius (vidurkis, SN)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumuliacinė CIS dozė (mg/m <sup>2</sup> ) (vidurkis, SN)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumuliacinė NTS dozė (g/m <sup>2</sup> ) (vidurkis, SN)	--	85,149 (24,390)
<b>Pacientai, kuriems nustatytas prikurtimas</b>		
N (numatytų gydyti pacientų [ITT] populiacija)	52	57
Taip, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Ne, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Santykinė rizika (95 proc. PI)		0,521 (0,349; 0,778)
p vertė		< 0,001

CIS+NTS atšakoje prikurtimo rizika buvo statistiškai reikšmingai mažesnė, palyginti su vienos CIS atšaka, o tai atitinka klinikiniu požiūriu reikšmingą 48 proc. mažesnę riziką po gydymo NTS.

Praėjus vidutiniškai 4,27 metų tolesnio stebėjimo laikotarpiu, rizikos santykis tarp gydymo atšakų pagal išgyvenimo be reiškinų trukmę ir pagal bendrą išgyvenimo trukmę (CIS+NTS plg. su viena CIS) buvo atitinkamai 0,96 (95 proc. PI: 0,42; 2,23) ir 0,48 (95 proc. PI: 0,09; 2,61).



### *Tyrimas Nr. 2 – patvirtinamasis tyrimas*

Tyrimas Nr. 2 buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, kontroliuojamas, atviras tyrimas, kuriuo siekta įvertinti NTS veiksmingumą ir saugumą siekiant išvengti CIS chemoterapija gydomų vaikų prikurtimo, gydant pirmą kartą diagnozuotą lytinių ląstelių naviką (25,6 proc.), hepatoblastomą (5,6 proc.), meduloblastomą (20,8 proc.), neuroblastomą (20,8 proc.), osteosarkomą (23,2 proc.), atipinį teratoidinį / rabdoidinį naviką (1,6 proc.), gyslainės rezginio karcinomą (0,8 proc.) ir anaplastinę astrocitomą (0,8 proc.) ar kitas CIS gydomas piktybines ligas; 7,5 proc. pacientų prieš tai buvo taikyta kranialinė spindulinė terapija. Tyrime galėjo dalyvauti vaikai nuo 1 iki 18 metų, kuriems pagal planą turėjo būti taikoma chemoterapija kumuliacine  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> CIS doze, atskiras CIS dozes sulašinant į veną per  $\leq 6$  valandas. Atsitiktinės atrankos būdu vaikams santykiu 1:1 buvo paskirta NTS infuzija praėjus 6 val. po kiekvienos CIS dozės sulašinimo (CIS+NTS) arba CIS chemoterapija be paskesnės NTS infuzijos (viena CIS).

Gydymas CIS buvo taikomas pagal tyrimo centruose tuo metu galiojusius konkrečios lokalizacijos vėžio gydymo protokolus. Jeigu pagal planą per parą į veną reikėjo sulašinti po kelias CIS dozes, pagal protokolą nuo NTS infuzijos iki kitos dienos CIS infuzijos pradžios turėdavo praėti bent 10 valandų.

CIS+NTS atšakoje 10,2 g/m<sup>2</sup> NTS dozė buvo lašinama į veną atliekant 15 minučių infuziją, ją pradėdant praėjus 6 valandoms po kiekvienos CIS infuzijos pabaigos. Vaikams, kuriems pagal gydymo protokolą CIS dozė buvo paskirta pagal kilogramus kūno svorio, dėl jauno amžiaus arba mažo kūno svorio buvo paskirta mažesnė vaisto dozė, t. y. 341 mg/kg NTS.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems buvo nustatytas prikurtimas, procentinė dalis CIS+NTS ir vienos CIS atšakose, vertinant pagal Amerikos kalbėjimo, kalbos ir klausos asociacijos (angl. *Speech-language-Hearing Association*, ASHA) kriterijus prieš pradėdant gydymą ir praėjus 4 savaitėms po paskutinio cisplatinos kurso. Taip pat buvo vertinama išgyvenimo be reiškinų, t. y. naviko progresavimo arba atsinaujinimo ar naujų piktybinių navikų atsiradimo, trukmė ir bendra išgyvenimo trukmė.

Iš viso buvo užregistruotas 131 vaikas, randomizuoti 125 vaikai (61 pacientas priskirtas CIS+NTS atšakai ir 64 pacientai – vienos CIS atšakai). Dar neprasidėjus tyrimui, 2 iš 125 randomizuotų pacientų pasitraukė iš tyrimo: 1 pacientas pasitraukė dėl to, kad jo tėvai atsiėmė sutikimą, o 1 vienas vaikas pašalintas iš tyrimo tyrėjo sprendimu.

104 pacientų, kurių vertinimas dėl prikurtimo buvo atliktas ir prieš pradėdant gydymą, ir praėjus 4 savaitėms tolesnio stebėjimo laikotarpio, grupėje CIS+NTS atšakoje vaikų, kuriems buvo nustatytas prikurtimas, dalis (14 pacientų [28,6 proc.]) buvo maždaug perpus mažesnė už tokių vaikų dalį vienos CIS atšakoje (31 pacientas [56,4 proc.]) (3 lentelė).

**3 lentelė. Tyrimo Nr. 2 pacientų populiacijos ir prikurtimo duomenų suvestinė**

	Tik CIS	CIS + NTS
<b>Pacientų populiacija</b>		
N (numatytų gydyti pacientų [ITT] populiacija)	64	61
Amžius (metai), mediana (min, max)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (numatytų gydyti pacientų [ITT] populiacija)	64	59
Svoris (kg) (vidurkis, SN)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (saugumo populiacija)	64	59
CIS ciklų skaičius (vidurkis, SN)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumuliacinė CIS dozė (mg/m <sup>2</sup> ) (vidurkis, SN)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumuliacinė NTS dozė (g/m <sup>2</sup> ) (vidurkis, SN)	--	108,23 (80,24)
<b>Pacientai, kuriems nustatytas prikurtimas</b>		
N (veiksmingumo vertinimo populiacija)	55	49
Taip, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Ne, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Santykinė rizika (95 proc. PI)		0,516 (0,318; 0,839)
p vertė		0,0040

CIS+NTS atsafoje prikurtimo rizika buvo statistiškai reikšmingai mažesnė, palyginti su vienos CIS atsafo, o tai atitinka klinikinio požiūriu reikšmingą 48 proc. mažesnę riziką po gydymo NTS.

Praėjus vidutiniškai 5,33 metų tolesnio stebėjimo laikotarpiu, rizikos santykis tarp atšakų pagal išgyvenimo be reiškinių trukmę buvo (CIS+NTS plg. su viena CIS) 1,27 (95 proc. PI: 0,73; 2,18). Nustatytas bendros išgyvenimo trukmės skirtumas (rizikos santykis: 1,79; 95 proc. PI: 0,86; 3,72). Pacientų, kurie *post-hoc* buvo priskirti lokalizuotos ligos kategorijai, grupėje rizikos santykis tarp atšakų pagal išgyvenimo be reiškinių trukmę buvo 1,02 (95 proc. PI: 0,49; 2,15), o pagal bendrą išgyvenimo trukmę – 1,23 (95 proc. PI: 0,41; 3,66).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija

*Per os* vartojamas natrio tiosulfatas absorbuojamas blogai, todėl jis turi būti leidžiamas į veną. Natrio tiosulfato intraveninės infuzijos pabaigoje natrio tiosulfato koncentracija plazmoje pasiekia aukščiausią tašką, o tada sparčiai mažėja ir galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 50 minučių. Prieš infuziją buvusi koncentracija atsistato per 3–6 valandas po infuzijos. Daugiau kaip 95 proc. natrio tiosulfato pašalinama iš organizmo kartu su šlapimu per pirmas 4 valandas po infuzijos. Taigi, kai natrio tiosulfato infuzija atliekama dvi dienas iš eilės, jis nesikaupia plazmoje.

Didžiausia natrio tiosulfato koncentracija vaikų ir suaugusiųjų kraujo plazmoje po 15 minučių trukmės infuzijos, kurios metu sulašinta 12,8 g/m<sup>2</sup> atitinkanti dozė, buvo maždaug 13 mM. Tiosulfato koncentracija plazmoje keičiasi proporcingai vaistinio preparato dozei. Atrodo, kad amžius neturėjo įtakos didžiausiai natrio tiosulfato koncentracijai plazmoje ar jos mažėjimui paskesniame etape. Populiacinis farmakokinetikos modelis, apimantis vaikų populiacijos augimo ir brendimo kintamuosius, parodė, kad numatytos natrio tiosulfato koncentracijos plazmoje vertės infuzijos pabaigoje atitiko rekomenduojamas dozes pagal nurodytus amžiaus ir kūno svorio intervalus.

### Pasiskirstymas

Natrio tiosulfatas nesijungia su žmogaus plazmos baltymais. Natrio tiosulfatas yra neorganinė druska ir tiosulfato anijonai negali greitai prasiskverbti pro membranas. Tad pasiskirstymo tūris apima daugiausia užląstelines ertmes ir siekia apytikriai 0,23 l/kg suaugusiųjų organizme. Atlikus tyrimus su gyvūnais, nustatyta, kad natrio tiosulfatas prasiskverbia į ausies sraigę. Atrodo, kad natrio tiosulfatas neprasiskverbia arba menkai prasiskverbia pro kraujo ir galvos smegenų barjerą ar placentą.

Tiosulfatas – tai endogeninis junginys, plačiai paplitęs visose ląstelėse ir organuose. Endogeninio tiosulfato koncentracija suaugusių savanorių serume buvo  $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ .

### Biotransformacija

Natrio tiosulfato metabolitai nebuvo tiriami klinikinių tyrimų metu. Tiosulfatas yra endogeninis sieros turinčios aminorūgšties metabolizmo tarpinis produktas. Tiosulfato metabolizme nedalyvauja CYP fermentai; veikiant tiosulfatų sieros transferazei ir tiosulfato reduktazei, jis metabolizuojamas į sulfitą, kuris greitai oksiduojamas į sulfatą.

### Eliminacija

Natrio tiosulfatas (tiosulfatas) pašalinamas iš organizmo vykstant glomerulų filtracijai. Po infuzijos šlapime susidaro didelė tiosulfato koncentracija, maždaug pusė natrio tiosulfato dozės nepakitusi išsiskiria su šlapimu; beveik visas kiekis pašalinamas iš organizmo per pirmas 4 valandas po infuzijos. Tiosulfato klirensas per inkstus buvo panašus į inulino klirensą, kuris buvo naudojamas vertinant GFG.

Su tulžimi išsiskyrė labai nedaug endogeninio tiosulfato ir po natrio tiosulfato infuzijos jo koncentracija nepadidėjo. Masės balanso tyrimų neatlikta, tačiau manoma, kad dėl klirenso ne per inkstus per inkstus daugiausia pašalinami sulfatai. Nedidelė natrio tiosulfato vandenilio sulfido dalis gali dalyvauti endogeninės ląstelių sieros metabolizme.

### Sutrikusi inkstų veikla

Pacientų, kuriems taikoma hemodializė, bendras natrio tiosulfato klirensas siekė  $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$  (neatliekant dializės), palyginti su  $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$  sveikų savanorių grupėje. Toks klirensas iš esmės buvo panašus į klirensą ne per inkstus, nustatytą sveikų savanorių grupėje ( $1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$ ). Nesant glomerulų filtracijos didžiausia tiosulfato koncentracija pacientų, kuriems taikoma hemodializė, plazmoje buvo tik maždaug 25 proc. didesnė, o bendra ekspozicija buvo beveik 2 kartus didesnė. Tiosulfato koncentracija plazmoje laikoma svarbiausiu su vaistinio preparato veiksmingumu siejamu parametru. Be to, manoma, kad dažniausios nepageidaujamos reakcijos susijusios su natrio tiosulfato infuzijos metu į organizmą patenkančiu dideliu natrio kiekiu ir tuo pat metu atsirandančiu elektrolitų pusiausvyros sutrikimu (žr. 4.4 skyrių). Iki klinikiniais tyrimais nustatyta, kad dozę ribojantys ūmus reiškiniai yra susiję su į organizmą patenkančiu natrio kiekiu. Natrio tiosulfatas skirtas vartoti tik kai taikoma cisplatinos chemoterapija. Gydymą cisplatiną draudžiama taikyti pacientams, kuriems jau nustatyta inkstų veiklos sutrikimų, todėl, netaikant gydymo cisplatiną, natrio tiosulfatas nebūtų skiriamas.

### Sutrikusi kepenų veikla

Nėra informacijos apie natrio tiosulfato vartojimo poveikį pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi. Tačiau tiosulfatų sieros transferazė ir (arba) reduktazė yra aktyvios visur, įskaitant raudonąsias kraujo ląsteles, kepenų, inkstų, žarnyno, raumenų ir galvos smegenų audinius. Todėl tiosulfato farmakokinetikos pokyčiai gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, turėtų būti nedideli ir neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

### Sąveikos tyrimai

Natrio tiosulfatas nesijungia su žmogaus plazmos baltymais. Atsižvelgiant į natrio tiosulfato chemines savybes ir tyrimų duomenis, patvirtinančius, kad natrio tiosulfatas greitai neprasisverbia pro membraninius barjerus ir pašalinamas iš organizmo vykstant glomerulų filtracijai, sąveika su membraniniais vaistų transporteriais yra mažai tikėtina.

In vitro tyrimai

#### Citochromo P450 fermentai

Natrio tiosulfatas yra CYP2B6 induktorius, bet nėra nei CYP1A2, nei CYP3A4 induktorius. Esant kliniškai reikšmingai koncentracijai, natrio tiosulfatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4 inhibitorius.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Genotoksiškumas

Atlikus bakterijų grįžtamosios mutacijos *in vitro* bandymą (Ames tyrimą) su metaboliniu aktyvinimu ar be jo, nenustatyta natrio tiosulfato genotoksiškumo; atlikus žinduolių ląstelių *in vitro* tyrimą (seserinių chromatidžių apsikeitimo vertinimą) su žmogaus periferiniais limfocitais, natrio tiosulfato klastogeniškumo taip pat nenustatyta.

#### Kancerogeniškumas

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais, kurių metu būtų vertinamas galimas kancerogeninis natrio tiosulfato poveikis, neatlikta.

#### Sumažėjęs vaisingumas

Tyrimų su gyvūnais metu surinkta nepakankamai informacijos, pagal kurią būtų galima įvertinti į veną lašinamo natrio tiosulfato poveikį vaisingumui.

#### Toksinis poveikis vystymuisi

Tyrimų su gyvūnais metu surinkta nepakankamai informacijos, pagal kurią būtų galima įvertinti į veną lašinamo natrio tiosulfato keliamą riziką vystymuisi.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Boro rūgštis  
Injekcinis vanduo  
Vandenilio chlorido rūgštis (skirta pH koreguoti)  
Natrio hidroksidas (skirtas pH koreguoti)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius flakoną, šis vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant yra atsakingas vartotojas ir įprastai šis vaistinis preparatas gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val. 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Įrodyta, kad kontroliuojamomis kambario temperatūros sąlygomis polivinilchlorido, etileno vinilacetato ir poliolefino intraveninės infuzijos maišeliuose laikomas vaistinis preparatas 24 valandas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

I tipo skaidraus stiklo 100 ml flakonas, sandariai uždarytas chlorinto butilkaučiuko kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio gaubtelio. Kiekviename flakone yra 100 ml infuzinio tirpalo.

Flakonai tiekiami dėžutėse po 1 flakoną.

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Šis vaistinis preparatas yra sterilus ir paruoštas naudoti infuzinis tirpalas.

Kiekvienas flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui, o likusį nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti.

Nesunaudotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietos reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

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

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/23/1734/001

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2023 m. gegužės 26 d

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzinis tirpalas  
natrio tiosulfatas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 100 ml flakone yra 8 g natrio tiosulfato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: boro rūgštis, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

1 flakonas  
8 g/100 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną. Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Pedmarqsi negalima vartoti naujagimiams iki 1 mėnesio amžiaus.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/23/1734/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **FLAKONAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzinis tirpalas  
natrio tiosulfatas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename 100 ml flakone yra 8 g natrio tiosulfato.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: boro rūgštis, injekcinis vanduo, vandenilio chlorido rūgštis, natrio hidroksidas.  
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Infuzinis tirpalas

1 flakonas  
8 g/100 ml

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną. Tik vienkartiniam vartojimui.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Pedmarqsi negalima vartoti naujagimiams iki 1 mėnesio amžiaus.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/23/1734/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Pedmarqsi 80 mg/ml infuzinis tirpalas** natrio tiosulfatas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą jums arba jūsų vaikui į veną, nes jame pateikiama svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu jums arba jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Pedmarqsi ir kam jis vartojamas?
2. Kas žinotina prieš jums arba jūsų vaikui atliekant Pedmarqsi infuziją
3. Kaip Pedmarqsi suleidžiamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Pedmarqsi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Pedmarqsi ir kam jis vartojamas?**

Pedmarqsi sudėtyje yra veikliosios medžiagos natrio tiosulfato.

Pedmarqsi skiriamas siekiant sumažinti prikurtimo riziką vartojant vaistą nuo vėžio cisplatiną. Šis vaistas skiriamas nuo 1 mėnesio iki 18 metų amžiaus vaikams ir paaugliams, kuriems taikomas į kitas kūno dalis neišplitusių solidinių navikų gydymas cisplatiną.

#### **2. Kas žinotina prieš jums arba jūsų vaikui atliekant Pedmarqsi infuziją**

##### **Pedmarqsi draudžiama vartoti**

jeigu vaikas yra:

- alergiškas natrio tiosulfatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- kūdikis iki 1 mėnesio amžiaus.

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš jums arba jūsų vaikui atliekant Pedmarqsi infuziją, jeigu jūsų vaikui:

- anksčiau suleidus natrio tiosulfato dozę, pasireiškė alerginė reakcija, kaip antai išbėrimas, dilgėlinė arba kvėpavimo sunkumai;
- diagnozuota alergija cheminėms medžiagoms, vadinamoms sulfitais, – tai gali reikšti, kad yra didesnė tikimybė, kad jums arba vaikui gali pasireikšti alerginė reakcija į šį vaistą;
- diagnozuoti inkstų veiklos sutrikimai arba rimta inkstų liga;
- reikia laikytis mažai druskos turinčių maisto produktų dietos dėl kito sveikatos sutrikimo.

##### **Kiti vaistai ir Pedmarqsi**

Jeigu jūs vartojate ar jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo(te) kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Šio vaisto negalima vartoti, jei jūs esate arba jūsų dukra yra nėščia (arba gali būti nėščia) arba maitina(te) krūtimi. Šis vaistas lašinamas į veną tik po cisplatinos chemoterapijos, o cisplatina gali pakenkti jūsų dar negimusiam kūdikiui. Pasitarkite su gydytoju, ar jums nereikia naudoti kontracepcijos priemonių tiek gydymo laikotarpiu, tiek 6 mėnesius po gydymo.

### **Pedmarqsi sudėtyje yra boro rūgštis**

Šio vaisto sudėtyje yra boro rūgštis, kuri gali pakenkti vaisingumui, jeigu vaistas vartojamas ilgą laiką.

### **Pedmarqsi sudėtyje yra natrio**

Kiekviename šio vaisto mililitre yra 23 mg natrio (pagrindinės valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1–2 proc. saugaus su maistu gaunamo natrio kiekio 1–17 metų vaikams ir 12 proc. – 7–11 mėnesių kūdikiams.

## **3. Kaip Pedmarqsi suleidžiamas**

Prieš jums ar jūsų vaikui pradėdant leisti šį vaistą, jums (jam) bus suleista vaistų nuo vėmimo, kad jūs ar jūsų vaikas neventumėte.

Šis vaistas – tai tirpalas, kurį gydytojas arba slaugytojas sulašina į veną (suleidžia atlikdamas infuziją). Paprastai vaistas lašinamas per vamzdelį, įvestą į veną krūtinės srityje, vadinamąjį centrinės venos kateterį. Infuzija trunka 15 minučių. Ji pradėdama praėjus 6 valandoms po to, kai į veną sulašinama cisplatinos dozė.

Šio vaisto dozė nustatoma pagal jūsų dydį (kūno paviršiaus plotą)  $m^2$ , kuris apskaičiuojamas pagal ūgį ir svorį. Rekomenduojama dozė 10 kg ir daugiau sveriantiems pacientams yra  $12,8 \text{ g/m}^2$ ; mažiau nei 10 kg sveriantiems pacientams skiriamos mažesnės dozės. Jūsų gydytojas apskaičiuos jums ar jūsų vaikui tinkamą vaisto dozę.

### **Jeigu jums arba jūsų vaikui būtų suleista per didelė Pedmarqsi dozė**

Kadangi vaisto dozė nustato ir patikrina sveikatos priežiūros specialistai, mažai tikėtina, kad jums ar jūsų vaikui gali būti suleistas netinkamas vaisto kiekis. Perdozavus vaisto, jums arba jūsų vaikui gali pasireikšti pykinimas, vėmimas, natrio, fosfatų arba kalio kiekio kraujyje pokyčiai, kraujospūdžio pokyčiai arba kraujo rūgštėjimas (metabolinė acidozė), kurie gali sukelti pykinimą, vėmimą, mieguistumą ir dusulį. Jums arba jūsų vaikui gydytojas gali skirti simptominių gydymą šioms šalutinio poveikio reiškiniams numalšinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Rimtas šalutinis poveikis**

Jeigu jums arba jūsų vaikui pasireikštų sunki alerginė reakcija į šį vaistą ir ji sukeltų tokius simptomus kaip odos išbėrimas, spaudimo jausmas krūtinės srityje, švokštimas, dusulys ar šaltkrėtis, nedelsdami pasakykite apie gydytojui arba slaugytojui.

### **Kiti šalutinio poveikio reiškiniai**

Paprastai kiti šio vaisto sukeliama šalutinio poveikio reiškiniai yra lengvi. Jums arba jūsų vaikui gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.



**Labai dažni** šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pykinimas (šleikštulys),
- vėmimas,
- kraujo tyrimais nustatomas sumažėjęs fosfatų ar kalio kiekis kraujyje,
- kraujo tyrimais nustatomas padidėjęs natrio kiekis kraujyje.

**Dažni** šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- padidėjęs arba sumažėjęs kraujospūdis,
- kraujo tyrimais nustatomas sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje,
- kraujo rūgštėjimas (metabolinė acidozė), kuris gali sukelti pykinimą, vėmimą, mieguistumą ir dusulį.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu jums arba jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Pedmarqsi**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Pedmarqsi sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra bevandenis natrio tiosulfatas.
- Pagalbinės medžiagos yra
  - boro rūgštis (0,25 mg/ml),
  - injekcinis vanduo,
  - vandenilio chlorido rūgštis ir natrio hidroksidas, skirti pH koreguoti (žr. 2 skyrių „Pedmarqsi sudėtyje yra natrio“).

### **Pedmarqsi išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Šis vaistas yra infuzinis tirpalas.

Tai yra skaidrus ir bespalvis sterilus tirpalas, tiekiamas skaidraus stiklo flakonuose, sandariai uždarytuose gumos kamščiu ir nuplėšiamu aliuminio gaubtelio. Kiekvienoje dėžutėje yra vienas flakonas.

### **Registruotojas**

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

**Gamintojas**  
MIAS Pharma Limited  
Suite 2, Stafford House  
Strand Road  
Portmarnock  
Co. Dublin  
Airija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

### **Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik **sveikatos priežiūros specialistams**:

### **Dozavimas ir vartojimo metodas**

*Vartojimo laikas cisplatinos chemoterapijos atžvilgiu*

Itin svarbu, kad natrio tiosulfato infuzija būtų atliekama tinkamu laiku cisplatinos chemoterapijos atžvilgiu.

Jeigu natrio tiosulfatas leidžiamas į veną:

- praėjus mažiau nei 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos – gali sumažėti cisplatinos veiksmingumas gydant naviką;
- praėjus daugiau kaip 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos – natrio tiosulfatas gali būti neveiksmingas siekiant išvengti ototoksiškumo.

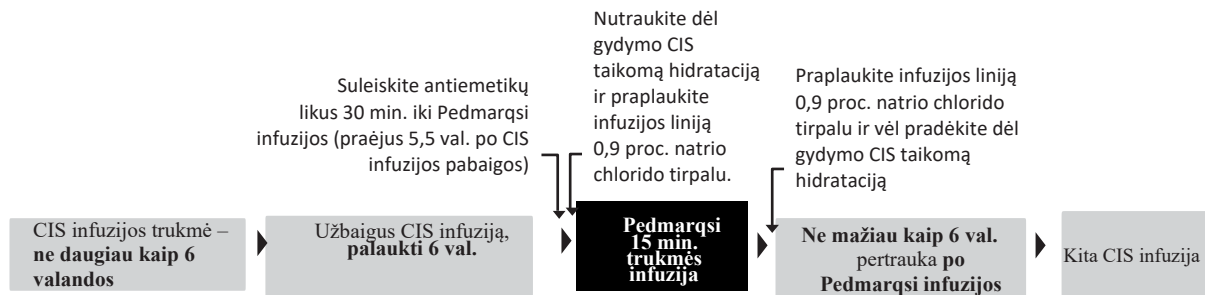
Natrio tiosulfato infuziją galima atlikti tik po ne ilgesnės kaip 6 valandų trukmės cisplatinos infuzijos. Nevartokite natrio tiosulfato, jei:

- cisplatinos infuzija trunka ilgiau kaip 6 valandas arba
- per ateinančias 6 valandas numatoma atlikti dar vieną cisplatinos infuziją.

Jei cisplatinos infuzija atliekama kelias dienas iš eilės, pasirūpinkite, kad, prieš atliekant paskesnę cisplatinos infuziją, po natrio tiosulfato infuzijos būtų padaryta bent 6 valandų pertrauka.

Užbaigus cisplatinos infuziją

- Likus 30 min. iki natrio tiosulfato infuzijos, t. y. praėjus 5,5 val. po cisplatinos infuzijos pabaigos, suleiskite pacientui į veną kelių rūšių labai veiksmingų antiemetikų.
- Šis vaistinis preparatas yra paruoštas vartoti infuzinis tirpalas.
- Pasiruoškite reikiamą natrio tiosulfato (80 mg/ml) kiekį mililitrais švirkšte arba suleiskite jį į tuščią, sterilų infuzijos maišelį.
- Sustabdykite gydymui cisplatina skirto hidratacinio tirpalo infuziją ir praplaukite infuzijos liniją 0,9 proc. natrio chlorido tirpalu.
- Natrio tiosulfatą reikia suleisti į veną per 15 minučių (praėjus 6 valandoms po cisplatinos infuzijos pabaigos).
- Praplaukite infuzijos liniją 0,9 proc. natrio chlorido tirpalu ir nedelsdami vėl pradėkite dėl gydymo cisplatina taikomą hidrataciją.



CIS = cisplatina

Itin svarbi informacija apie natrio tiosulfido infuzijos laiką pateikiama skyriuje „Infuzijos laikas cisplatinos chemoterapijos atžvilgiu“.

Šis vaistinis preparatas tiekiamas vienkartiniam flakone, kuriame yra 8 g veikliosios medžiagos (80 mg/ml). Rekomenduojama natrio tiosulfato dozė, skiriama siekiant išvengti cisplatinos sukeliama ototoksiškumo, priklauso nuo kūno svorio ir normalizuojama pagal kūno paviršiaus plotą, kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.

Kūno svoris	Dozė	Kiekis
> 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>

### Nurodymai, kaip naudoti ir tvarkyti vaistą ir išmesti jo atliekas

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvargotą tirpalą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Įrodyta, kad kontroliuojamomis kambario temperatūros sąlygomis polivinilchlorido, etileno vinilacetato ir poliolefino intraveninės infuzijos maišeliuose laikomas vaistinis preparatas 24 valandas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus.

Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius flakoną, šis vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas nedelsiant, už jo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojant yra atsakingas vartotojas ir įprastai šis vaistinis preparatas gali būti laikomas ne ilgiau kaip 24 val 2 °C –8 °C temperatūroje.