

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Pedmarqsi 80 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 100 ml sadrži 8 g natrijeva tiosulfata u obliku bezvodne soli.

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 80 mg natrijeva tiosulfata.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 0,25 mg boratne kiseline i 23 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Otopina za infuziju je bistra, bezbojna otopina, u osnovi bez čestica, s pH-vrijednošću 7,7 – 9,0 i osmolalnošću 980 – 1200 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Pedmarqsi je indiciran za sprječavanje ototoksičnosti izazvane kemoterapijom cisplatinom u bolesnika u dobi od jednog mjeseca do < 18 godina s lokaliziranim, nemetastatskim, solidnim tumorima.

4.2 Doziranje i način primjene

Pedmarqsi je namijenjen samo za primjenu u bolnicama, pod nadzorom odgovarajuće kvalificiranog liječnika.

Doziranje

Preporučena doza natrijeva tiosulfata za sprječavanje ototoksičnosti izazvane cisplatinom temelji se na težini i normalizira za tjelesnu površinu u skladu s tablicom u nastavku:

Tjelesna težina	Doza	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 do 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Preporučuje se premedikacija antiemetičima kako bi se smanjila incidencija mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Nedonošćad i novorođenčad rođena u terminu, od rođenja do manje od jednog mjeseca starosti

Natrijev tiosulfat kontraindiciran je u nedonošćadi i novorođenčadi rođene u terminu u razdoblju od rođenja do manje od jednog mjeseca starosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Zbog natrija sadržanog u natrijevu tiosulfatu postoji povećani rizik od nuspojava u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za intravensku primjenu.

Zbog hipertonične formulacije preporučuje se primjena kroz centralnu venu.

Samo za jednokratnu uporabu.

Natrijev tiosulfat primjenjuje se u obliku infuzije u trajanju od 15 minuta.

Vrijeme primjene u odnosu na cisplatin

Iznimno je važno vrijeme primjene natrijeva tiosulfata u odnosu na kemoterapiju cisplatinom.

Ako se natrijev tiosulfat primjenjuje:

- manje od 6 sati nakon završetka infuzije cisplatina: može smanjiti djelotvornost cisplatina protiv tumora
- više od 6 sati nakon završetka infuzije cisplatina: možda neće biti djelotvoran u sprječavanju ototoksičnosti

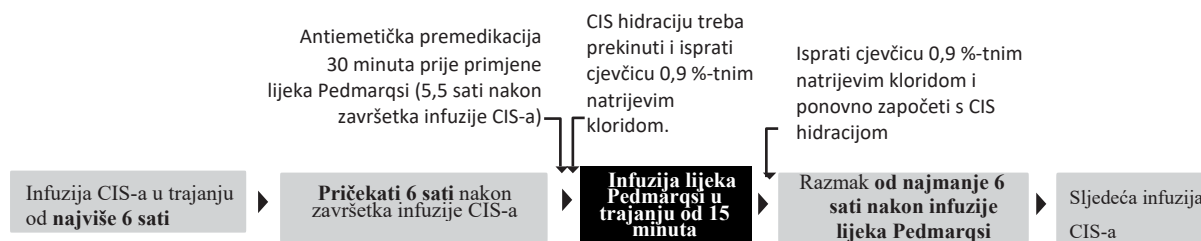
Natrijev tiosulfat treba primijeniti samo nakon infuzije cisplatina koja traje 6 sati ili kraće. Natrijev tiosulfat ne treba upotrebljavati ako:

- infuzija cisplatina traje dulje od 6 sati ili
- sljedeća infuzija cisplatina planirana je u roku od 6 sati.

Ako se cisplatin primjenjuje tijekom uzastopnih dana, vodite računa o tome da razmak između infuzije natrijeva tiosulfata i primjene sljedeće infuzije cisplatina bude barem 6 sati.

Nakon završetka infuzije cisplatina:

- Potrebno je primijeniti vrlo učinkovitu intravensku terapiju s više antiemetika 30 minuta prije primjene natrijeva tiosulfata, tj. 5,5 sati nakon završetka infuzije cisplatina.
- Ovaj je lijek otopina za infuziju koja je spremna za upotrebu.
- Potrebno je pripremiti potrebnu količinu u ml natrijeva tiosulfata, u dozi od 80 mg/ml, u štrcaljci ili ga treba dodati u praznu, sterilnu vrećicu za infuziju.
- Hidraciju nakon infuzije cisplatina treba prekinuti i cjevčicu isprati 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida.
- Infuziju natrijeva tiosulfata treba primijeniti u trajanju od 15 minuta (6 sati nakon završetka infuzije cisplatina).
- Cjevčicu treba isprati 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida i odmah nakon toga ponovno započeti s hidracijom za primjenu cisplatina.



CIS = cisplatin

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Novorođenčad mlađa od jednog mjeseca zbog rizika od hipernatrijemije (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti zabilježene su u kliničkim ispitivanjima nakon primjene natrijeva tiosulfata (vidjeti dio 4.8). Simptomi su uključivali osip, tahikardiju, zimicu i dispneju.

Natrijev tiosulfat može sadržavati natrijev sulfit u tragovima. U rijetkim slučajevima može izazvati nekoliko reakcija preosjetljivosti i bronhospazam. Osjetljivost na sulfite češće se javlja u astmatičnih nego u neastmatičnih osoba.

Antihistaminici (npr. difenhidramin i steroidi) trebaju biti odmah dostupni za primjenu u slučaju alergijske reakcije. Ako je reakcija takva da bolesnik može nastaviti s primjenom natrijeva tiosulfata nakon sljedeće primjene cisplatina, potrebno je primijeniti premedikaciju antihistaminicima i pomno nadzirati bolesnika.

Neravnoteža elektrolita

Pri dozi od 12,8 g/m² nastaje opterećenje natrijem od 162 mmol/m², pri dozi od 9,6 g/m² nastaje opterećenje natrijem od 121 mmol/m², a pri dozi od 6,4 g/m² stvara se opterećenje natrijem od 81 mmol/m². Potrebno je pažljivo pratiti ravnotežu elektrolita i krvni tlak, a natrijev tiosulfat ne smije se davati ako je početna vrijednost serumskog natrija > 145 mmol/l prije primjene natrijeva tiosulfata u ciklusu liječenja.

Bolesnici starosti < 1 mjesec imaju slabije razvijenu homeostazu natrija te je stoga natrijev tiosulfat kontraindiciran u novorođenčadi (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je pratiti i razine magnezija, kalija i fosfata u serumu te se po potrebi daje njihova nadopuna jer kombinacija opterećenja tekućinom povezanog s kemoterapijom na bazi cisplatina i primjene natrijeva tiosulfata mogu prouzročiti prolazne poremećaje elektrolita.

Mučnina i povraćanje

Prolazna povećanja incidencije i težine mučnine i povraćanja mogu se uočiti kod infuzije natrijeva tiosulfata zbog visokih razina natrija koji se primjenjuje tijekom kratkog vremenskog razdoblja (vidjeti dio 4.8). Osim profilaktičkih antiemetika koji se primjenjuju prije primjene cisplatina, 30 minuta prije primjene natrijeva tiosulfata potrebno je dati dodatnu kombinaciju više antiemetika. Mučnina i povraćanje obično prestaju ubrzo nakon završetka infuzije natrijeva tiosulfata.

Oštećenje funkcije bubrega

Poznato je da se natrijev tiosulfat u velikoj mjeri izlučuje putem bubrega (vidjeti dio 5.2) i rizik od nuspojava natrijeva tiosulfata može biti veći u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Budući da je kemoterapija cisplatinom povezana s toksičnošću za bubrege, bubrežnu funkciju treba nadzirati te je potreban oprez uz pažljivo praćenje elektrolita u slučaju da brzina glomerularne filtracije (GFR) padne ispod 60 ml/min/1,73 m².

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,25 mg/ml boratne kiseline kao pufer. Boratna kiselina može utjecati na plodnost kada se primjenjuje dugotrajno u dozama većim od 0,2 mg/kg/dan. Ovaj se lijek primjenjuje između 6

i 30 puta povremeno tijekom šestomjesečnog razdoblja u kombinaciji s kemoterapijom cisplatinom. Uz boratnu kiselinu iz vode za piće, to iznosi 0,17 – 0,22 mg/kg/dan, ovisno o dobi i veličini djeteta.

Ovaj lijek sadrži 23 mg natrija po ml, što odgovara 1,15 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu. To odgovara i količini od 1,15 – 2,1 % sigurnog dnevnog unosa od 1,1 – 2 g natrija koji je odredila Europska agencija za sigurnost hrane (EFSA) za djecu u dobi od 1 godine do 17 godina te količini od 11,5 % sigurnog dnevnog unosa od 0,2 g prema EFSA-i za dojenčad u dobi od 7 do 11 mjeseci. O tome treba voditi računa u bolesnika na prehrani koja uključuje smanjeni unos natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Natrijev tiosulfat smije se dati samo nakon najmanje 6 sati od završetka infuzije cisplatina. Natrijev tiosulfat ne smije se dati ako se cisplatin primjenjuje infuzijom dulje od 6 sati ili ako se planira sljedeća infuzija cisplatina unutar 6 sati (vidjeti dio 4.2). Odgođena primjena sprječava moguću interferenciju s djelotvornošću kemoterapije cisplatinom protiv tumora.

Nisu provedena druga ispitivanja interakcija. Relevantne farmakokinetičke interakcije nisu vjerojatne jer primjena tiosulfata nije česta, samo u kombinaciji s cisplatinom, i tiosulfat se brzo izlučuje iz organizma, u roku od nekoliko sati nakon primjene. Natrijev tiosulfat može inducirati CYP2B6 (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci o primjeni natrijeva tiosulfata u trudnica ili su ti podaci ograničeni. Ispitivanja na životinjama s obzirom na reproduktivnu toksičnost prilikom intravenske infuzije natrijeva tiosulfata nedostatna su (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene natrijeva tiosulfata tijekom trudnoće.

Natrijev tiosulfat namijenjen je samo za primjenu u kombinaciji s kemoterapijom cisplatinom. Cisplatin se ne primjenjuje tijekom trudnoće, osim ako liječnik smatra da je rizik za pojedinog bolesnika klinički opravdan. Bolesnike koji primaju cisplatin upozorava se na potrebu za primjenom odgovarajuće kontracepcije tijekom liječenja i šest mjeseci nakon liječenja cisplatinom jer je cisplatin embriotoksičan i fetotoksičan.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se natrijev tiosulfat ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene natrijeva tiosulfata tijekom dojenja.

Natrijev tiosulfat namijenjen je samo za primjenu u kombinaciji s kemoterapijom cisplatinom, tijekom koje je u bolesnica dojenje kontraindicirano.

Plodnost

Klinički podaci o učincima natrijeva tiosulfata na plodnost nisu dostupni. Ne postoje dostatni podaci iz ispitivanja na životinjama kako bi se procijenili učinci intravenske infuzije natrijeva tiosulfata na plodnost.

Natrijev tiosulfat namijenjen je samo za primjenu u kombinaciji s kemoterapijom cisplatinom. Poznato je da liječenje cisplatinom negativno utječe na plodnost.

Ovaj lijek sadrži 0,25 mg/ml boratne kiseline koja može utjecati na plodnost kada se primjenjuje dugotrajno u dozama većim od 0,2 mg/kg/dan (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Natrijev tiosulfat ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najozbiljnija nuspojava je preosjetljivost, zabilježena s učestalošću ≥ 1 slučaj na 10 bolesnika (11 %) (vidjeti dio 4.4).

Najčešće prijavljene nuspojave s učestalošću ≥ 1 slučaj na 10 bolesnika jesu povraćanje (44 %), mučnina (23 %), hipernatrijemija (19 %), hipofosfatemija (18 %) i hipokalijemija (21 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1. u nastavku u skladu je s klasifikacijom organskih sustava i učestalosti prema MedDRA-i (SOC i razina preporučenog pojma). Učestalost je određena kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji imunskog sustava	preosjetljivost	vrlo često (11 %)
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija	vrlo često (21 %)
	hipernatrijemija	vrlo često (19 %)
	hipofosfatemija	vrlo često (18 %)
	metabolička acidoza	često (3 %)
	hipokalcijemija	često (7 %)
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	često (2 %)
	hipotenzija	često (2 %)
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	vrlo često (44 %)
	mučnina	vrlo često (23 %)

Opis odabranih nuspojava

Mučnina i povraćanje

Primjena natrijeva tiosulfata povezana je s visokom incidenijom mučnine i povraćanja. Mučnina i povraćanje prestaju ubrzo nakon završetka infuzije natrijeva tiosulfata (vidjeti dio 4.4).

Hipernatrijemija

Pri dozi od 12,8 g/m² nastaje opterećenje natrijem od 162 mmol/m², pri dozi od 9,6 g/m² nastaje opterećenje natrijem od 121 mmol/m², a pri dozi od 6,4 g/m² stvara se opterećenje natrijem od 81 mmol/m². U kliničkim ispitivanjima doze natrijeva tiosulfata koje odgovaraju tim vrijednostima uzrokovale su malo, prolazno povećanje razina natrija u serumu, neovisno o dobi, površini tijela, tjelesnoj težini, ukupnoj dnevnoj dozi natrijeva tiosulfata ili ciklusu cisplatina. Razine natrija vraćaju se na početnu vrijednost do 18 sati ili 24 sata nakon primjene.

Neravnoteža elektrolita

Hipofosfatemija i hipokalijemija vrlo su česte nakon liječenja natrijevim tiosulfatom. Potrebno je pomno nadzirati ravnotežu elektrolita i krvni tlak (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Može se očekivati da će prekomjerne doze natrijeva tiosulfata uzrokovati tešku mučninu i povraćanje, kao i neravnotežu elektrolita, promjene krvnog tlaka i acidozu. Liječenje predoziranja treba se sastojati od općenitih potpornih mjera, uključujući davanje tekućina i promatranje kliničkog stanja bolesnika. Ne postoji poseban antidot za predoziranje natrijevim tiosulfatom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: **još nije dodijeljena**, ATK oznaka: **još nije dodijeljena**

Mehanizam djelovanja

Mehanizam zaštite natrijeva tiosulfata od ototoksičnosti nije u potpunosti poznat, no može uključivati povećanje razina endogenih antioksidansa, inhibiciju unutarstaničnog oksidativnog stresa i izravnu interakciju cisplatina i tiolne skupine u natrijevu tiosulfatu kako bi se proizveli neaktivni spojevi platine.

Istodobna inkubacija natrijeva tiosulfata s cisplatinom smanjila je *in vitro* citotoksičnost cisplatina za tumorske stanice. Odgađanjem dodavanja natrijeva tiosulfata tim kulturama spriječio se zaštitni učinak.

Farmakodinamički učinci

Klinički farmakodinamički podaci nisu dostupni, osim onih koji su navedeni u dijelu o mehanizmu djelovanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost natrijeva tiosulfata (engl. *sodium thiosulfate*, STS) u sprječavanju ototoksičnosti izazvane cisplatinom (CIS) ispitana je u dvama multicentričnim ispitivanjima u kojima je 112 pedijatrijskih bolesnika s različitim vrstama solidnih tumora liječeno STS-om nakon svake primjene CIS-a. Sigurnost je utvrđena primjenom od jedne doze do pet doza natrijeva tiosulfata po ciklusu kemoterapije, uz režime koji variraju od jedne doze CIS+STS-a po ciklusu do pet doza CIS+STS-a po ciklusu.

Ispitivanje 1 – pivotalno ispitivanje

Ispitivanje 1 bilo je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje s ciljem procjene djelotvornosti i sigurnosti STS-a za smanjivanje ototoksičnosti u djece koja su primala kemoterapiju CIS-om za liječenje hepatoblastoma standardnog rizika. Uvjeta za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavala su djeca u dobi od 1 mjeseca do 18 godina s histološki potvrđenim novodijagnosticiranim

hepatoblastomom. Djeca su randomizirana u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala STS nakon svake doze CIS-a (skupina CIS+STS) ili u skupinu koja je primala samo CIS.

CIS se primjenjivao u obliku intravenske infuzije u trajanju od 6 sati. Četiri ciklusa CIS-a primijenjena su prije kirurškog zahvata, a dva dodatna ciklusa nakon kirurškog zahvata.

U skupini CIS+STS, intravenska infuzija STS-a primjenjivana je tijekom 15 minuta, počevši 6 sati nakon završetka svake infuzije CIS-a. Doze STS-a ovisile su o tjelesnoj težini djeteta kako slijedi: djeca > 10 kg primila su dozu jednaku 12,8 g/m² STS-a, djeca ≥ 5 do ≤ 10 kg dozu jednaku 9,6 g/m² STS-a, a djeca < 5 kg dozu jednaku 6,4 g/m² STS-a.

U ispitivanju je registrirano ukupno 129 djece, a randomizirano je 114 djece (61 bolesnik u skupini CIS+STS i 53 bolesnika u skupini koja je primala samo CIS). Od 114 randomiziranih bolesnika, 5 bolesnika povuklo se iz ispitivanja prije liječenja: dva bolesnika zbog povlačenja privole roditelja, dva bolesnika jer je klasifikacija promijenjena u visokorizični hepatoblastom i jedan bolesnik jer nije ispunjavao uvjete ispitivanja.

Gubitak sluha definiran je kao Brockov stupanj ≥ 1, izmjeren pomoću audiologičkih procjena nakon završetka ispitivanja ili u dobi od najmanje 3,5 godina kada se mogao dobiti pouzdan rezultat, ovisno o tome što je nastupilo kasnije. Udio djece u skupini CIS+STS s gubitkom sluha u dobi ≥ 3,5 godina (20 djece [35,1 %]) bio je otprilike upola manji u usporedbi sa skupinom koja je primala samo CIS (35 djece [67,3 %]) (Tablica 2.). Ocijenjeni su i preživljenje bez događaja i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

Tablica 2.: Sažetak populacije bolesnika i gubitka sluha u ispitivanju 1

	samo CIS	CIS + STS
Populacija bolesnika		
N (populacija predviđena za liječenje)	52	57
Dob (godine), medijan (min.; maks.)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Tjelesna težina (kg) (srednja vrijednost, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (liječena populacija)	56	53
Broj ciklusa CIS-a (srednja vrijednost, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulativna doza CIS-a (mg/m ²) (srednja vrijednost, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulativna doza STS-a (g/m ²) (srednja vrijednost, SD)	--	85,149 (24,390)
Bolesnici u kojih je došlo do gubitka sluha		
N (populacija predviđena za liječenje)	52	57
Da, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Ne, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relativni rizik (95 % CI)		0,521 (0,349; 0,778)
p-vrijednost		<0,001

Rizik od gubitka sluha bio je statistički značajno manji u skupini CIS+STS u usporedbi sa skupinom koja je primala samo CIS, što odgovara klinički značajno 48 % manjem riziku nakon liječenja STS-om.

U medijanu vremena praćenja od 4,27 godina, omjer hazarda između liječenih skupina za preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) bio je ([CIS+STS u odnosu na samo CIS]: 0,96; 95 % CI: 0,42; 2,23), a za ukupno preživljenje (OS) (omjer hazarda: 0,48; 95 % CI: 0,09; 2,61).

Ispitivanje 2 – pomoćno ispitivanje

Ispitivanje 2 bilo je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti STS-a u sprječavanju gubitka sluha u djece koja su primala kemoterapiju CIS-om za liječenje novodijagnosticiranog tumora zametnih stanica (25,6 %), hepatoblastoma (5,6 %), meduloblastoma (20,8 %), neuroblastoma (20,8 %), osteosarkoma (23,2 %), atipičnog

teratoidnog/rabdoidnog tumora (1,6 %), karcinoma koroidnog pleksusa (0,8 %) i anaplastičnog astrocitoma (0,8 %); ili bilo koje druge zloćudne bolesti liječene CIS-om; 7,5 % bolesnika primilo je prethodno kranijalno zračenje. Uvjete za sudjelovanje u ispitivanju ispunjavala su djeca u dobi između 1 godine i 18 godina koja su trebala primiti kemoterapijski režim koji je uključivao kumulativnu dozu CIS-a od $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, s pojedinačnim dozama CIS-a za infuziju tijekom ≤ 6 sati. Djeca su randomizirana u omjeru 1:1 u skupinu koja je primala STS 6 sati nakon svake doze CIS-a (CIS+STS) ili u skupinu koja je primala kemoterapiju koja je uključivala CIS, bez naknadnog STS-a (samo CIS).

CIS se primjenjivao u skladu s protokolima za liječenje raka specifičnima za mjesto razvoja bolesti, koji su se upotrebljavali u tom trenutku. Kada je bilo predviđeno više dnevnih doza CIS-a, protokolom je utvrđen razmak od najmanje 10 sati između bilo koje infuzije STS-a i početka infuzije CIS-a sljedećeg dana.

U skupini CIS+STS, STS u dozi od $10,2 \text{ g/m}^2$ primjenjivao se intravenskom infuzijom tijekom 15 minuta, počevši 6 sati nakon završetka svake infuzije CIS-a. Smanjenje doze bilo je predviđeno za djecu prema čijem se terapijskom protokolu CIS primjenjivao po kg zbog rane dobi ili male tjelesne težine, što je iznosilo 341 mg/kg STS-a.

Mjera primarnog ishoda bila je proporcionalna incidencija gubitka sluha između skupine koja je primala CIS+STS i skupine koja je primala samo CIS, kako je definirano usporedbom kriterija Američkog udruženja za govor, jezik i sluh (ASHA), procijenjeno na početku i četiri tjedna nakon završnog ciklusa cisplatina. Procijenjeni su EFS, tj. prisutnost ili odsutnost progresije tumora ili ponovne pojave ili razvoja nove zloćudne neoplazme, te OS.

U ispitivanju je registrirano ukupno 131 dijete, a randomizirano je 125 djece (61 bolesnik u skupini CIS+STS i 64 bolesnika u skupini koja je primala samo CIS). Od 125 randomiziranih bolesnika, 2 su se bolesnika povukla iz ispitivanja prije liječenja: jedan bolesnik zbog povlačenja pristanka roditelja i jedan bolesnik zbog odluke ispitivača.

U 104 bolesnika kod kojih je sluh ocijenjen na početku i nakon 4 tjedna praćenja, udio djece u skupini CIS+STS s gubitkom sluha (14 bolesnika [28,6 %]) bio je otprilike upola manji nego u skupini koja je primala samo CIS (31 bolesnik [56,4 %]) (Tablica 3.).

Tablica 3.: Sažetak populacije bolesnika i gubitka sluha u ispitivanju 2

	samo CIS	CIS + STS
Populacija bolesnika		
N (populacija predviđena za liječenje)	64	61
Dob (godine), medijan (min.; maks.)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (populacija predviđena za liječenje)	64	59
Tjelesna težina (kg) (srednja vrijednost, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (populacija u kojoj se ispitivala sigurnost)	64	59
Broj ciklusa CIS-a (srednja vrijednost, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulativna doza CIS-a (mg/m^2) (srednja vrijednost, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulativna doza STS-a (g/m^2) (srednja vrijednost, SD)	--	108,23 (80,24)
Bolesnici u kojih je došlo do gubitka sluha		
N (populacija u kojoj se ispitivala djelotvornost)	55	49
Da, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Ne, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relativni rizik (95 % CI)		0,516 (0,318; 0,839)
p-vrijednost		0,0040

Rizik od gubitka sluha bio je statistički značajno manji u skupini CIS+STS u usporedbi sa skupinom koja je primala samo CIS, što odgovara klinički značajno 48 % manjem riziku nakon liječenja STS-om.

U medijanu vremena praćenja od 5,33 godine, omjer hazarda za EFS između skupina bio je ([CIS+STS u odnosu na samo CIS]: 1,27; 95 % CI: 0,73; 2,18). Primijećena je razlika u OS-u (omjer hazarda: 1,79; 95 % CI: 0,86; 3,72). U bolesnika kategoriziranih *post-hoc* s lokaliziranom bolešću, omjer hazarda između skupina za EFS bio je (1,02; 95 % CI: 0,49; 2,15), a za OS (omjer hazarda: 1,23; 95 % CI: 0,41; 3,66).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Natrijev tiosulfat slabo se apsorbira nakon peroralne primjene i mora se primjenjivati intravenski. Na kraju intravenske infuzije natrijeva tiosulfata, razine natrijeva tiosulfata u plazmi maksimalne su i nakon toga se brzo smanjuju, pri čemu terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 50 minuta. Do povratka na razine prije doziranja dolazi unutar 3 sata do 6 sati nakon infuzije. Više od 95 % natrijeva tiosulfata izlučuje se urinom unutar prva 4 sata nakon primjene. Stoga do akumulacije u plazmi ne dolazi kada se natrijev tiosulfat primjenjuje dva dana za redom.

Maksimalne razine natrijeva tiosulfata u plazmi u djece i odraslih nakon 15-minutne infuzije doze jednake 12,8 g/m² iznosile su otprilike 13 mM. Razine tiosulfata u plazmi mijenjaju se razmjerno dozi. Čini se da dob nije utjecala na maksimalne razine natrijeva tiosulfata u plazmi ili na njihovo smanjenje nakon toga. Populacijski farmakokinetički model koji uključuje varijable rasta i sazrijevanja za pedijatrijsku populaciju pokazao je da su predviđene razine natrijeva tiosulfata u plazmi na kraju infuzije bile dosljedne u preporučenim dozama za navedenu dob i raspone tjelesne težine.

Distribucija

Natrijev tiosulfat ne veže se na proteine ljudske plazme. Natrijev tiosulfat je anorganska sol, a tiosulfatni anioni ne prolaze lako kroz membrane. Stoga se volumen distribucije uvelike ograničava na izvanstanične prostore i procijenjen je na 0,23 l/kg u odraslih osoba. U životinja je utvrđeno da se natrijev tiosulfat distribuira u pužnicu. Čini se da ne dolazi do distribucije kroz krvno-moždanu barijeru ili posteljicu ili je ona ograničena. Tiosulfat je endogeni spoj prisutan u svim stanicama i organima. Endogene razine tiosulfata u serumu iznosile su $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ u odraslih dobrovoljaca.

Biotransformacija

Metaboliti natrijeva tiosulfata nisu utvrđeni u okviru kliničkih ispitivanja. Tiosulfat je endogeni intermedijarni proizvod metabolizma aminokiselina koje sadrže sumpor. Metabolizam tiosulfata ne uključuje enzime CYP; metabolizira se putem aktivnosti tiosulfatne sumporne transferaze i tiosulfatne reduktaze u sulfid, koji se brzo oksidira u sulfat.

Eliminacija

Natrijev tiosulfat (tiosulfat) izlučuje se glomerularnom filtracijom. Nakon primjene, razine tiosulfata u urinu visoke su, pri čemu se približno polovica doze natrijeva tiosulfata izlučuje urinom nepromijenjena, a gotovo čitava doza izlučuje unutar prva četiri sata nakon primjene. Renalni klirens tiosulfata može se uporediti s klirensom inulina kao mjera za GFR.

Izlučivanje endogeno proizvedenog tiosulfata u žuči bilo je vrlo nisko i nije se povećalo nakon primjene natrijeva tiosulfata. Nisu provedena ispitivanja masene ravnoteže, ali se očekuje da će nerenalni klirens uglavnom rezultirati izlučivanjem sulfata putem bubrega. Mali dio sumpora u obliku sulfana iz natrijeva tiosulfata može postati dio endogenog staničnog metabolizma sumpora.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika na hemodijalizi, ukupni klirens natrijeva tiosulfata iznosio je $2,04 \pm 0,72$ ml/min/kg (bez dijalize) u usporedbi s $4,11 \pm 0,77$ ml/min/kg u zdravih dobrovoljaca. Klirens je u osnovi bio sličan nerenalnom klirensu zabilježenom kod zdravih dobrovoljaca ($1,86 \pm 0,45$ ml/min/kg). Zbog nepostojanja bilo kakve glomerularne filtracije u bolesnika na hemodijalizi, to je dovelo do približnog povećanja maksimalne razine tiosulfata u plazmi od 25 % i gotovo dvostrukog povećanja ukupne izloženosti. Koncentracija tiosulfata u plazmi smatra se najvažnijim parametrom povezanim s djelotvornošću lijeka. Nadalje, smatra se da su najčešće nuspojave povezane s opterećenjem natrijem kod primjene natrijeva tiosulfata i istodobnim neravnotežama elektrolita (vidjeti dio 4.4). Neklinička ispitivanja pokazala su da su akutni učinci koji ograničavaju dozu povezani s unosom natrija. Natrijev tiosulfat namijenjen je samo za primjenu u kombinaciji s kemoterapijom cisplatinom. Cisplatin je kontraindiciran u bolesnika s postojećim oštećenjem funkcije bubrega te se stoga natrijev tiosulfat ne primjenjuje ako se ne primjenjuje cisplatin.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu dostupni podaci o primjeni natrijeva tiosulfata u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, aktivnost tiosulfatne sumporne transferaze/reduktaze odvija se posvuda, uključujući u tkivima kao što su crvene krvne stanice, jetra, bubrezi, crijeva, mišići i mozak. Stoga su promjene u farmakokinetici tiosulfata u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre vjerojatno ograničene i bez kliničkog značaja.

Ispitivanja interakcija

Natrijev tiosulfat ne veže se na proteine ljudske plazme. S obzirom na kemijska svojstva natrijeva tiosulfata, kao i opažanja da se natrijev tiosulfat ne distribuira lako kroz membranske barijere te da se izlučuje glomerularnom filtracijom, interakcija s membranskim prijenosnicima lijekova malo je vjerojatna.

In vitro ispitivanja

Enzimi citokroma P450

Natrijev tiosulfat induktor je enzima CYP2B6, ali ne i enzima CYP1A2 ili CYP3A4. Natrijev tiosulfat nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 u klinički relevantnim koncentracijama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost

Natrijev tiosulfat nije bio genotoksičan u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test) s metaboličkom aktivacijom ili bez nje te nije bio klastogen u *in vitro* testu stanica sisavaca (izmjena sestrinskih kromatida) s ljudskim perifernim limfocitima.

Kancerogenost

Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se ocijenila potencijalna kancerogenost natrijeva tiosulfata.

Smanjenje plodnosti

Ne postoje dostatni podaci iz ispitivanja na životinjama kako bi se procijenili učinci intravenske infuzije natrijeva tiosulfata na plodnost.

Razvojna toksičnost

Ne postoje dostatni podaci iz ispitivanja na životinjama kako bi se procijenili razvojni rizici prilikom intravenske infuzije natrijeva tiosulfata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

boratna kiselina
voda za injekcije
kloridna kiselina (za prilagodbu pH-vrijednosti)
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH-vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, razdoblje i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika, a razdoblje obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C – 8 °C.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na kontroliranoj sobnoj temperaturi za lijek pohranjen u intravenskim vrećicama od polivinilklorida, etilenvinilacetata i poliolefina.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od prozirnog stakla tipa I, od 100 ml, zatvorene čepom od klorobutilne gume i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem. Jedna bočica sadrži 100 ml otopine za infuziju.

Bočice se isporučuju u kutijama koje sadrže 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj je lijek sterilna otopina za infuziju koja je spremna za uporabu.

Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu, a neiskorišteni dio otopine treba baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

D02 HW77
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1734/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. svibnja 2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Pedmarqsi 80 mg/ml otopina za infuziju
natrijev tiosulfat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 100 ml sadrži 8 g natrijeva tiosulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: boratna kiselina, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za infuziju

1 bočica
8 g/100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu lijeku.

Intravenska primjena. Samo za jednokratnu uporabu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Pedmarqsi se ne smije primjenjivati u novorođenčadi mlađe od jednog mjeseca.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1734/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

Pedmarqsi 80 mg/ml otopina za infuziju
natrijev tiosulfat

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 100 ml sadži 8 g natrijeva tiosulfata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: boratna kiselina, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

otopina za infuziju

1 bočica
8 g/100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu lijeku.

Intravenska primjena. Samo za jednokratnu uporabu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Pedmarqsi se ne smije primjenjivati u novorođenčadi mlađe od jednog mjeseca.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1734/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Pedmarqsi 80 mg/ml otopina za infuziju natrijev tiosulfat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Pedmarqsi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete primite Pedmarqsi
3. Kako se primjenjuje Pedmarqsi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Pedmarqsi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Pedmarqsi i za što se koristi

Pedmarqsi sadrži djelatnu tvar natrijev tiosulfat.

Pedmarqsi se primjenjuje za smanjenje rizika od gubitka sluha zbog primjene lijeka protiv raka koji se naziva cisplatin. Daje se djeci i adolescentima u dobi od jednog mjeseca do 18 godina koji se liječe cisplatinom zbog solidnih tumora koji se nisu proširili na druga područja tijela.

2. Što morate znati prije nego što Vi ili Vaše dijete primite Pedmarqsi

Nemojte davati Pedmarqsi

ako je dijete:

- alergično na natrijev tiosulfat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- novorođenče mlađe od jednog mjeseca

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru prije nego što Vi ili Vaše dijete primite Pedmarqsi u sljedećim slučajevima:

- dijete je imalo alergijsku reakciju kao što je osip, koprivnjača ili otežano disanje nakon prethodne doze natrijeva tiosulfata
- kod djeteta je potvrđena alergija na kemijske tvari koje se nazivaju sulfiti, što može značiti da ćete Vi ili dijete vjerojatno imati alergijsku reakciju na ovaj lijek
- dijete ima slabu funkciju bubrega ili ozbiljnu bolest bubrega
- djetetu je potrebna prehrana s malim udjelom soli zbog drugog zdravstvenog stanja

Drugi lijekovi i Pedmarqsi

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek ne smije se davati ako ste Vi ili Vaše dijete trudni (ili biste mogli biti trudni) ili dojite. Ovaj se lijek primjenjuje samo nakon kemoterapije cisplatinom, a cisplatin može naštetiti Vašem djetetu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome postoji li potreba za kontracepcijom tijekom liječenja i šest mjeseci nakon liječenja.

Pedmarqsi sadrži boratnu kiselinu

Ovaj lijek sadrži boratnu kiselinu koja može smanjiti plodnost pri dugotrajnoj primjeni.

Pedmarqsi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 23 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednom ml. To odgovara 1 – 2 % sigurnog unosa natrija u prehrani za djecu u dobi od 1 godine do 17 godina i 12 % u dojenčadi u dobi od 7 do 11 mjeseci.

3. Kako se primjenjuje Pedmarqsi

Prije nego što Vi ili Vaše dijete primite ovaj lijek, dobit će lijekove protiv mučnine kako bi se spriječilo povraćanje.

Ovaj je lijek otopina koju liječnik ili medicinska sestra daju infuzijom (ukapavanjem) u venu. To se obično čini pomoću cijevi umetnute u venu na prsnom košu, što je poznato kao centralni pristup. Infuzija se daje u trajanju od 15 minuta. Liječenje započinje šest sati nakon završetka primjene doze cisplatina.

Doza ovog lijeka određuje se ovisno o Vašoj veličini (površini tijela) u m², koja se izračunava na temelju visine i tjelesne težine. Preporučena doza za osobe tjelesne težine 10 kg ili više iznosi 12,8 g po m²; manje se doze daju osobama čija je tjelesna težina manja od 10 kg. Liječnik će odrediti dozu koja je odgovarajuća za Vas ili Vaše dijete.

Ako Vi ili Vaše dijete primite više lijeka Pedmarqsi nego što ste trebali

Budući da zdravstveni radnici određuju i provjeravaju dozu, malo je vjerojatno da ćete Vi ili Vaše dijete primiti pogrešnu dozu. U slučaju predoziranja, Vi ili Vaše dijete možete osjetiti mučninu, povraćanje, može doći do promjene u razini natrija, fosfata ili kalija u krvi, promjene krvnog tlaka ili do pojave kisele krvi (metaboličke acidoze), što može uzrokovati mučninu, povraćanje, pospanost i otežano disanje. Liječnik može Vama ili Vašem djetetu odrediti simptomatsko liječenje za te nuspojave.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Ako Vi ili Vaše dijete imate tešku alergijsku reakciju na ovaj lijek sa simptomima kao što su kožni osip, stezanje u prsima, piskanje pri disanju, nedostatak zraka ili osjećaj hladnoće, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru.

Druge nuspojave

Druge nuspojave zabilježene pri primjeni ovog lijeka obično su blage. Nuspojave koje se mogu pojaviti kod Vas ili Vašeg djeteta jesu sljedeće:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- povraćanje

- smanjena razina fosfata ili kalija u krvnim nalazima
- povećana razina natrija u krvnim nalazima

Česte (mogu se javiti u više od 1 na 100 osoba)

- povišeni ili sniženi krvni tlak
- smanjena razina kalcija u krvnim nalazima
- kisela krv (metabolička acidoza) koja može uzrokovati mučninu, povraćanje, pospanost i otežano disanje

Prijavljivanje nuspojava

Ako kod sebe ili djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Pedmarqsi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Pedmarqsi sadrži

- Djelatna tvar je natrijev tiosulfat u bezvodnom obliku.
- Drugi sastojci su:
 - boratna kiselina (0,25 mg/ml)
 - voda za injekcije
 - kloridna kiselina i natrijev hidroksid za prilagodbu pH-vrijednosti (pogledajte dio 2.; Pedmarqsi sadrži natrij).

Kako Pedmarqsi izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj je lijek otopina za infuziju.

Ovaj je lijek bistra i bezbojna sterilna otopina isporučena u prozirnim staklenim bočicama, zatvorenim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem. Jedna kutija sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su **samo zdravstvenim radnicima**:

Doziranje i način primjene

Vrijeme primjene u odnosu na cisplatin

Iznimno je važno vrijeme primjene natrijeva tiosulfata u odnosu na kemoterapiju cisplatinom. Ako se natrijev tiosulfat primjenjuje:

- manje od 6 sati nakon završetka infuzije cisplatina: može smanjiti djelotvornost cisplatina protiv tumora
- više od 6 sati nakon završetka infuzije cisplatina: možda neće biti djelotvoran u sprječavanju ototoksičnosti.

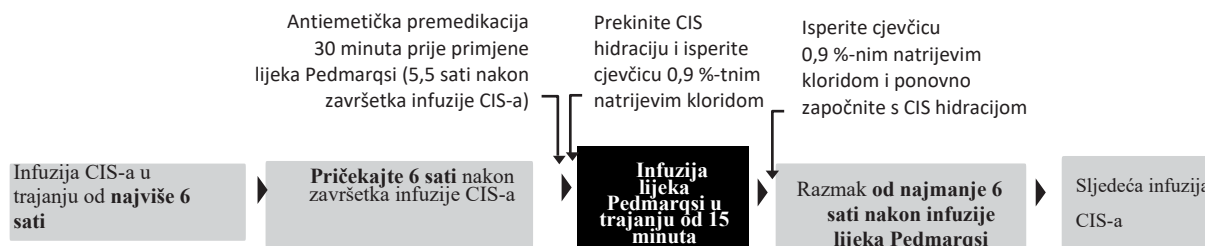
Natrijev tiosulfat primijenite samo nakon infuzije cisplatina koja traje 6 sati ili kraće. Natrijev tiosulfat nemojte primijeniti ako:

- infuzija cisplatina traje dulje od 6 sati ili
- sljedeća infuzija cisplatina planirana je u roku od 6 sati.

Ako se cisplatin primjenjuje tijekom uzastopnih dana, vodite računa o tome da razmak između infuzije natrijeva tiosulfata i primjene sljedeće infuzije cisplatina bude barem 6 sati.

Nakon završetka infuzije cisplatina:

- Primijenite vrlo učinkovitu intravensku terapiju s više antiemetika 30 minuta prije primjene natrijeva tiosulfata, tj. 5,5 sati nakon završetka infuzije cisplatina.
- Ovaj je lijek otopina za infuziju koja je spremna za uporabu.
- Pripremite potrebnu količinu u ml natrijeva tiosulfata od 80 mg/ml u štrcaljci ili ga dodajte u praznu, sterilnu vrećicu za infuziju.
- Prekinite hidraciju nakon infuzije cisplatina i cjevčicu isperite 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida.
- Primijenite infuziju natrijeva tiosulfata u trajanju od 15 minuta (6 sati nakon završetka infuzije cisplatina).
- Isperite cjevčicu 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida i odmah nakon toga ponovno započnite s hidracijom za primjenu cisplatina.



CIS = cisplatin

Za ključne informacije o vremenu primjene natrijeva tiosulfata pogledajte *Vrijeme primjene u odnosu na cisplatin*.

Ovaj se lijek izdaje u obliku bočice za jednokratnu uporabu koja sadrži 8 g kao 80 mg/ml. Preporučena doza natrijeva tiosulfata za sprječavanje ototoksičnosti izazvane cisplatinom temelji se na težini i normalizira za tjelesnu površinu u skladu s tablicom u nastavku:

Tjelesna težina	Doza	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 do 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje

Ovaj je lijek namijenjen samo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni dio otopine treba zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni dokazana je tijekom 24 sata na kontroliranoj sobnoj temperaturi za lijek pohranjen u intravenskim vrećicama od polivinilklorida, etilenvinilacetata i poliiolefina.

S mikrobiološkog stajališta, lijek treba upotrijebiti odmah nakon otvaranja. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, razdoblje i uvjeti čuvanja prije upotrebe odgovornost su korisnika, a razdoblje obično ne bi trebalo biti dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C – 8 °C.