

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Redmarqsi 80 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон със 100 ml съдържа 8 g натриев тиосулфат като безводна сол.

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 80 mg натриев тиосулфат.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всеки ml от инфузионния разтвор съдържа 0,25 mg борна киселина и 23 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Инфузионният разтвор е бистър, безцветен разтвор, практически без съдържание на видими частици, с pH 7,7-9,0 и осмолалитет от 980-1200 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Redmarqsi е показан за превенция на ототоксичност, предизвикана от химиотерапия с цисплатин, при пациенти на възраст от 1 месец до < 18 години с локализирани, неметастатични, солидни тумори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Redmarqsi е предназначен само за болнична употреба под наблюдението на лекар с подходяща квалификация.

Дозировка

Препоръчителната доза натриев тиосулфат за превенция на предизвиканата от цисплатин ототоксичност се основава на телесното тегло и се нормализира спрямо телесната повърхност съгласно таблицата по-долу:

Таблица 1. Препоръчителна доза натриев тиосулфат за интравенозна инфузия

Телесно тегло	Доза	Обем
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 до 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Натриев тиосулфат трябва да се прилага като 15-минутна интравенозна инфузия, 6 часа след завършване на всяко приложение на цисплатин, когато цисплатин се влива за не повече от 6 часа (вж. *Начин на приложение*).

Препоръчва се премедикация с антиеметични средства, за да се намалят случаите на гадене и повръщане (вж. точка 4.4).

Специални популации

Недоносени и доносени новородени от раждането до по-малко от 1-месечна възраст

Натриевият тиосулфат е противопоказан при недоносени и доносени новородени от раждането до по-малко от 1-месечна възраст (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата за пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Поради съдържанието на натрий в натриевия тиосулфат съществува повишен риск от нежелани реакции при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

За интравенозно приложение.

Поради хипертоничния състав се препоръчва прилагане през централна вена.

Натриевият тиосулфат се прилага като 15-минутна инфузия.

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Време на приложение по отношение на цисплатин

Времето на приложение на натриев тиосулфат по отношение на химиотерапията с цисплатин е от решаващо значение.

Ако се прилага натриев тиосулфат:

- по-малко от 6 часа след приключване на инфузията на цисплатин: може да се намали ефикасността на цисплатин срещу тумора.
- повече от 6 часа след приключване на инфузията на цисплатин: може да не е ефективен за превенция на ототоксичността.

Натриев тиосулфат следва да се използва единствено след инфузия на цисплатин с продължителност 6 часа или по-малко. Не използвайте натриев тиосулфат, ако:

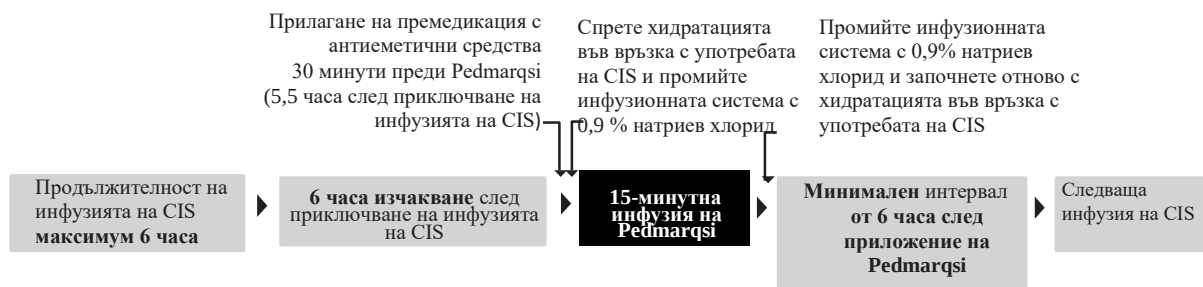
- инфузията на цисплатин е с продължителност повече от 6 часа, или
- е планирана последваща инфузия на цисплатин в рамките на 6 часа

Когато цисплатин се прилага в няколко последователни дни, осигурете минимален интервал от 6 часа след инфузия на натриев тиосулфат преди прилагане на последваща инфузия на цисплатин.

След приключване на инфузията на цисплатин:

- Приложете високоефективна многокомпонентна интравенозна антиеметична терапия 30 минути преди приложение на натриев тиосулфат, т.е. 5,5 часа след приключване на инфузията на цисплатин (вж. точка 4.4).
- Този лекарствен продукт представлява готов за употреба инфузионен разтвор.
- Проверете визуално съдържанието на флакона(ите) за наличие на видими частици и промяна в цвета преди приложение.
- Пригответе необходимата доза натриев тиосулфат от флакона(ите) в спринцовка или добавете в празен, стерилен инфузионен сак.
- Спрете вливането на течност за хидратация във връзка с употребата на цисплатин и промийте инфузионната система с 0,9 % натриев хлорид.
- Вливайте натриев тиосулфат в рамките на 15 минути (6 часа след приключване на инфузията на цисплатин).

- Промийте инфузионната система с 0,9% натриев хлорид и веднага след това започнете отново с хидратацията във връзка с употребата на цисплатин.



CIS = цисплатин

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Новородени на възраст под 1 месец поради риска от хипернатриемия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност са съобщени в клинични проучвания след прилагане на натриев тиосулфат (вж. точка 4.8). Симптомите включват обрив, тахикардия, студени тръпки и диспнея.

Натриев тиосулфат може да съдържа известно количество натриев сулфит. В редки случаи той може да причини няколко реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм. Чувствителност към сулфити се наблюдава по-често при астматици, отколкото при неастматици.

Трябва незабавно да се приложат антихистамини (напр. дифенхидрамин и стероиди) в случай на алергична реакция, както е клинично показано.

Ако реакцията на свръхчувствителност е такава, че пациентът трябва да продължи с натриев тиосулфат след следващото приложение на цисплатин, трябва да се направи премедикация с антихистамини и кортикостероиди и пациентът да се наблюдава внимателно.

Електролитен дисбаланс

Дозата 12,8 g/m² осигурява натоварване с натрий от 162 mmol/m², дозата 9,6 g/m² осигурява натоварване с натрий от 121 mmol/m², а дозата 6,4 g/m² води до натоварване с натрий от 81 mmol/m². Електролитният баланс и кръвното налягане трябва да се следят внимателно, а натриев тиосулфат не трябва да се прилага, ако серумният натрий е > 145 mmol/литър на изходно ниво преди прилагане на натриев тиосулфат в рамките на цикъла на лечение.

Пациентите на възраст <1 месец имат по-недобре развита натриева хомеостаза; поради това натриевият тиосулфат е противопоказан при новородени (вж. точка 4.3).

Серумните нива на магнезий, калий и фосфат също трябва да се наблюдават и да се добавят, ако е необходимо, тъй като комбинацията от натоварване с течности във връзка с химиотерапия на базата на цисплатин и приложението на натриев тиосулфат могат да причинят преходно електролитно нарушение.

Гадене и повръщане

При инфузията на натриев тиосулфат е възможно да се наблюдават преходни увеличения на честотата и тежестта на гадене и повръщане поради високите нива на натрий за кратък период от време (вж. точка 4.8). В допълнение към всички профилактични антиеметици, прилагани преди инфузия на цисплатин, трябва да се дават допълнителни многокомпонентни антиеметици в рамките на 30 минути преди приложение на натриев тиосулфат. Гаденето и повръщането обикновено спират скоро след приключването на инфузията на натриев тиосулфат.

Бъбречно увреждане

Известно е, че натриев тиосулфат се екскретира в значителна степен от бъбреците (вж. точка 5.2) и рискът от нежелани реакции на натриев тиосулфат може да бъде по-голям при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като химиотерапията с цисплатин е свързана с бъбречна токсичност, бъбречната функция трябва да се следи с повишено внимание при внимателно проследяване на електролитите, ако скоростта на гломерулната филтрация (GFR) спадне под 60 ml/min/1,73 m².

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,25 mg/ml борна киселина като буферен компонент. Борната киселина може да повлияе на фертилитета при продължително приложение в дози по-големи от 0,2 mg/kg/ден. Този лекарствен продукт се прилага между 6 и 30 пъти през 6-месечен период във връзка с химиотерапия с цисплатин. Заедно с борната киселина от питейната вода това количество възлиза на 0,17-0,22 mg/kg/ден в зависимост от възрастта и размера на детето.

Този лекарствен продукт съдържа 23 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 1,15% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това също е еквивалентно на 1,15–2,1 % от безопасния дневен прием на 1,1–2 g натрий за деца на възраст от 1 до 17 години, препоръчан от Европейския орган за безопасност на храните (European Food Safety Authority, EFSA) и еквивалентно на 11,5 % от безопасния дневен прием от 0,2 g натрий за бебета на възраст от 7 до 11 месеца, препоръчан от EFSA. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Натриев тиосулфат трябва да се прилага не по-рано от 6 часа след приключване на инфузията на цисплатин. Натриев тиосулфат не трябва да се прилага, когато цисплатин се влива по-дълго от 6 часа или ако се планира последваща инфузия на цисплатин в рамките на 6 часа (вж. точка 4.2). Забавеното прилагане предотвратява потенциална намеса в ефикасността на химиотерапията с цисплатин срещу тумора.

Не са провеждани други проучвания за лекарствени взаимодействия. Съответни фармакокинетични взаимодействия са малко вероятни, тъй като приложението на натриев тиосулфат не е често, само при комбинация между цисплатин и натриев тиосулфат се елиминира бързо в рамките на часове след приложението. Натриевият тиосулфат потенциално индуцира CYP2B6 (вж. точка 5.2).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за употребата на натриев тиосулфат при бременни жени. Проучванията върху животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност при интравенозна инфузия на натриев тиосулфат (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на натриев тиосулфат по време на бременност.

Натриев тиосулфат е предназначен за приложение само във връзка с химиотерапия с цисплатин. Цисплатин не се използва по време на бременност, освен ако лекарят прецени, че рискът при конкретен пациент е клинично обоснован. Пациентите, на които се прилага цисплатин, са предупредени за необходимостта да използват подходяща контрацепция по време на лечението и в продължение на 6 месеца след лечението с цисплатин, тъй като цисплатинът е ембриотоксичен и фетотоксичен.

Кърмене

Не е известно дали натриев тиосулфат/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на натриев тиосулфат по време на кърмене.

Натриев тиосулфат е предназначен за приложение само във връзка с химиотерапия с цисплатин, по време на която кърменето е противопоказано при пациенти от женски пол.

Фертилитет

Няма клинични данни за ефектите на натриев тиосулфат върху фертилитета. Няма достатъчно информация от проучванията при животни, за да се оцени въздействието на интравенозната инфузия на натриев тиосулфат върху фертилитета.

Натриев тиосулфат е предназначен за приложение само във връзка с химиотерапия с цисплатин. Известно е, че лечението с цисплатин оказва неблагоприятно въздействие върху фертилитета.

Този лекарствен продукт съдържа 0,25 mg/ml борна киселина, които могат да засегнат фертилитета, когато се прилагат продължително в дози над 0,2 mg/kg/ден (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Натриев тиосулфат не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции с честота ≥ 1 на 10 пациенти са повръщане (44 %), гадене (23 %), хипокалиемия (21%), хипернатриемия (19 %), хипофосфатемия (18 %) и свръхчувствителност (11 %).

Сериозен случай на свръхчувствителност, довел до прекратяване, е наблюдаван в едно от клиничните проучвания (SIOPEL 6 група на лечение).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2, представена по-долу, е съгласно системо-органната класификация (СОК) по MedDRA, предпочитан термин (ПТ) и честота. Честотите са оценени съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред, по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции от клинични проучвания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много чести (11 %)
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	Много чести (21 %)
	Хипернатриемия	Много чести (19 %)
	Хипофосфатемия	Много чести (18 %)
	Метаболитна ацидоза	Чести (3 %)
	Хипокалциемия	Чести (7 %)
Съдови нарушения	Хипертония	Чести (2 %)
	Хипотония	Чести (2 %)
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Много чести (44 %)
	Гадене	Много чести (23 %)

Описание на избрани нежелани реакции*Гадене и повръщане*

Приложението на натриев тиосулфат е свързано с висока честота на гадене и повръщане. Това гадене и повръщане обикновено спира скоро след приключване на инфузията на натриев тиосулфат (вж. точка 4.4).

Хипернатриемия

Дозата 12,8 g/m² осигурява натоварване с натрий 162 mmol/m², дозата 9,6 g/m² осигурява натоварване с натрий 121 mmol/m², а дозата 6,4 g/m² води до натоварване с натрий 81 mmol/m². При клиничните проучвания дозите натриев тиосулфат, еквивалентни на тези, водят до малко, преходно повишение на серумните нива на натрий, независимо от възрастта, телесната повърхност, телесното тегло, общата дневна доза натриев тиосулфат или цикъла на цисплатин. Нивата на натрий се връщат към изходното ниво 18 или 24 часа след приложението.

Електролитен дисбаланс

Хипофосфатемия и хипокалиемията са много чести нежелани реакции след лечение с натриев тиосулфат. Електролитният баланс и кръвното налягане трябва да се проследяват внимателно (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Може да се очаква, че прекомерните дози натриев тиосулфат ще предизвикат тежко гадене и повръщане, както и електролитен дисбаланс, промени в кръвното налягане и ацидоза. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително прилагане на течности и наблюдение на клиничния статус на пациента. Няма специфичен антидот за предозиране с натриев тиосулфат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидоти, АТС код: V03AB06

Механизъм на действие

Механизмът на защита с натриев тиосулфат срещу ототоксичност не е напълно изяснен, но той може да включва повишаване на нивата на ендогенните антиоксиданти, инхибиране на вътреклетъчния оксидативен стрес, и пряко взаимодействие между цисплатин и тиоловата група в натриевия тиосулфат с образуване на неактивни форма на платината.

Едновременната инкубация на натриев тиосулфат с цисплатин намалява *in vitro* цитотоксичността на цисплатин към туморните клетки; като забавянето на добавянето на натриев тиосулфат към тези култури предотвратява защитния ефект.

Фармакодинамични ефекти

Липсва клинична фармакодинамична информация извън предоставената в точката за механизма на действие.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на натриевия тиосулфат (STS) за превенция на индуцирана от цисплатин (CIS) ототоксичност е проучена в две многоцентрови проучвания, при които 112 педиатрични пациенти с различни типове солидни тумори са лекувани със STS след всяко приложение на CIS. Безопасността е установена при използване на 1 до 5 дози натриев тиосулфат на един цикъл на химиотерапия със схеми, вариращи от 1 доза CIS+STS на цикъл до 5 дози CIS+STS на цикъл.

Проучване 1 (SIOPEL 6) - основно проучване

Проучване 1 е многоцентрово, рандомизирано, контролирано, отворено проучване за оценка на ефикасността и безопасността на STS за намаляване на ототоксичността при деца със стандартен риск, подложени на химиотерапия с CIS за хепатобластом (стандартен риск) (standard risk hepatoblastoma, SR-HB). Подходящи за проучването са деца на възраст между 1 месец и 18 години с хистологично потвърден новодиагностициран HB. Децата са били рандомизирани 1:1 за получаване на STS след всяка доза CIS (група с CIS+STS) или за получаване само на CIS.

CIS е бил прилаган като 6-часова интравенозна инфузия. Проведени са четири курса с CIS преди операцията, а 2 допълнителни курса са проведени след операцията.

В групата с CIS+STS интравенозната инфузия е прилагана в рамките на 15 минути като се започва 6 часа след приключване на всяка инфузия на CIS. Дозите STS зависят от телесното тегло на детето, както следва: деца > 10 kg, получили еквивалент на 12,8 g/m² STS, деца ≥ 5 до ≤ 10 kg, получили еквивалент на 9,6 g/m² STS, а деца < 5 kg, получили еквивалент на 6,4 g/m² STS.

В проучването са регистрирани общо 129 деца и 114 деца са рандомизирани (61 пациенти в групата с CIS+STS и 53 пациенти в групата само с CIS). От 114 рандомизирани пациенти 5 пациенти се оттеглят преди лечението: 2 пациенти поради оттегляне на съгласието на родителите, 2 пациенти поради прекласифициране като високорискови за HB и 1 поради недопустимост.

Загубата на слух е определена като степен ≥ 1 по Brock, измерена с използване на аудиологични оценки след края на проучваното лечение или на възраст най-малко 3,5 години,

когато може да се получи надежден резултат, което от двете настъпи по-късно. Делът на децата в групата с CIS + STS със загуба на слуха на възраст $\geq 3,5$ години (20 деца [35,1 %]) е приблизително наполовина в сравнение с групата само с CIS (35 деца [67,3 %]) (таблица 3). Оценена е също преживяемостта без събития и общата преживяемост.

Таблица 3: Обобщение на популацията на пациентите и загубата на слух в проучване 1

	Само с CIS	CIS + STS
Популация на пациентите		
N (intent-to-treat популация)	52	57
Възраст (години), медиана (мин., макс.)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Телесно тегло (kg) (средно, SD – стандартно отклонение)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (лекувана популация)	56	53
Брой на циклите с CIS (средна стойност, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Кумулативна доза CIS (mg/m ²) (средна стойност, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Кумулативна доза STS (g/m ²) (средна стойност, SD)	--	85,149 (24,390)
Пациенти, претърпели загуба на слуха		
N (intent-to-treat популация)	52	57
Да, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Не, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Относителен риск (95% CI - доверителен интервал)		0,521 (0,349, 0,778)
p-стойност		<0,001

Рискът от загуба на слуха е статистически значимо по-нисък в групата с CIS + STS в сравнение с групата само с CIS, което съответства на клинично значим 48 % по-нисък риск след лечение със STS.

При медиана 4,27 години на проследяване, коефициентът на риск между лекуваните групи при преживяемост без инциденти (EFS) е ([група с CIS + STS спрямо група само с CIS]: 0,96; 95% CI: 0,42, 2,23) и при общата преживяемост (OS) (коефициент на риск: 0,48; 95% CI: 0,09, 2,61).

Проучване 2 (COG ACCL0431) - подкрепящо проучване

Проучване 2 е многоцентрово, рандомизирано, контролирано, отворено проучване за оценка на ефикасността и безопасността на STS за превенция на загуба на слух при деца, лекувани с химиотерапия с CIS за лечение на новодиагностициран тумор на зародишни клетки (25,6 %), хепатобластом (5,6 %), медулобластом (20,8 %), невробластом (20,8 %), остеосарком (23,2 %), атипичен тератоиден/рабдоиден тумор (1,6 %), карцином на хороидния плексус (0,8 %) и анапластичен астроцитом (0,8 %), или всяко друго злокачествено заболяване, лекувано с CIS; 7,5% са преминали лъчелечение на черепа. Допустими за участие са деца на възраст между 1 година и 18 години, за които е било планирано да получат химиотерапевтична схема, включваща кумулативна доза CIS от ≥ 200 mg/m² с индивидуални дози CIS за вливане за период ≤ 6 часа. Децата са рандомизирани 1:1 да получават STS 6 часа след всяка доза CIS (CIS+STS) или химиотерапия, включваща CIS, без последващо вливане на STS (само CIS).

CIS е бил прилаган в съответствие със специфичните за заболяването протоколи за лечение на рак, които са използвани по това време. Когато се планират многократни дневни дози CIS, протоколът трябва да предвижда най-малко 10-часово забавяне между всяка инфузия на STS и началото на инфузията на CIS на следващия ден.

В групата с CIS+STS 10,2 g/m² STS е бил прилаган чрез интравенозна инфузия в рамките на 15 минути, считано 6 часа след приключване на всяка инфузия на CIS. Включено е било намаляване на дозата при деца, според чийто терапевтичен протокол се прилага CIS на база kg поради ранна възраст или ниско телесно тегло, като дозата е била 341 mg/kg STS.

Първичната крайна точка е относителната честота на загуба на слуха при съпоставяне между групата, лекувана със CIS + STS и групата, лекувана само с CIS, както е дефинирано чрез сравнение на критериите на Американската асоциация за контрол на слуха (ASHA), оценени на изходно ниво и 4 седмици след последния курс с цисплатин. Оценени са също преживяемостта без инциденти, т.е. наличие или липса на туморна прогресия или рецидив или развитие на последваща злокачествена неоплазма и общата преживяемост.

В проуването са регистрирани общо 131 деца и 125 деца са рандомизирани (61 пациенти в групата с CIS+STS и 64 пациенти в групата само с CIS). От 125-те рандомизирани пациенти 2 пациенти са се оттеглили преди лечението: 1 пациент поради оттегляне на родителското съгласие и 1 поради решение на изследователя.

При 104-те пациенти, които са преминали, както през начални оценки на слуха, така и през оценки на слуха на 4-та седмица от проучването, делът на децата в групата с CIS+STS със загуба на слух (14 пациенти [28,6%]) е приблизително половината от процента в групата само с CIS (31 пациенти [56,4%]) (Таблица 4).

Таблица 4: Обобщение на популацията на пациентите и загубата на слух в проучване 2

	Само с CIS	CIS + STS
Популация на пациентите		
N (intent- to-treat популация)	64	61
Възраст (години), медиана (мин., макс.)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (intent-to-treat популация)	64	59
Телесно тегло (kg) (средно, SD – стандартно отклонение)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (популация за оценка на безопасността)	64	59
Брой на циклите с CIS (средна стойност, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Кумулативна доза CIS (mg/m ²) (средна стойност, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Кумулативна доза STS (g/m ²) (средна стойност, SD)	--	108,23 (80,24)
Пациенти, претърпели загуба на слуха		
N (популация за оценка на ефикасността)	55	49
Да, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Не, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Относителен риск (95% CI - доверителен интервал)		0,516 (0,318, 0,839)
p-стойност		0,0040

Рискът от загуба на слуха е статистически значимо по-нисък в групата с CIS + STS в сравнение с групата само с CIS, което съответства на клинично значим 48 % по-нисък риск след лечение със STS.

При медиана от 5,33 години на проследяване, коефициентът на риск при преживяемост без инциденти между отделните групи е бил ([група с CIS + STS група само с CIS]: 1,27; 95 % CI: 0,73, 2,18). Наблюдавано е несъответствие в общата преживяемост (коефициент на риск: 1,79; 95 % CI: 0,86, 3,72). При пациентите, категоризирани post-hoc с локализирано заболяване, коефициентът на риск между групите в EFS е (1,02; 95% CI: 0,49, 2,15 и в OS (коефициент на риск: 1,23; 95% CI: 0,41, 3,66)).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Натриев тиосулфат се абсорбира слабо след перорално приложение и трябва да се прилага интравенозно. В края на интравенозната инфузия на натриев тиосулфат плазмените нива на натриевия тиосулфат са максимални и след това бързо спадат при терминален полуживот на елиминиране приблизително 50 минути. Връщането към нивата преди дозиране настъпва в рамките на 3 до 6 часа след инфузията. Повече от 95 % от екскрецията на натриев тиосулфат в урината се осъществява през първите 4 часа след приложението. Следователно не настъпва кумулиране в плазмата, когато натриев тиосулфат се прилага в 2 последователни дни.

При деца и възрастни максималните плазмени нива на натриев тиосулфат след 15-минутна инфузия на доза, еквивалентна на $12,8 \text{ g/m}^2$, са приблизително 13 mM. Плазмените нива на тиосулфат се променят пропорционално в зависимост от дозата. Изглежда, че възрастта не влияе на максималните плазмени нива на натриев тиосулфат или на понижението след това. Популационен ФК модел, включващ променливи за растеж и съзряване за педиатричната популация, показва, че прогнозираните плазмени нива на натриев тиосулфат в края на инфузията съответстват на препоръчителните нива на дозата за посочените възраст и диапазони на телесно тегло.

Разпределение

Натриев тиосулфат не се свързва с човешките плазмени протеини. Натриев тиосулфат е неорганична сол и тиосулфатните аниони не преминават лесно през мембраните. Следователно обемът на разпределение изглежда до голяма степен ограничен до извънклетъчните пространства и е оценен на $0,23 \text{ l/kg}$ при възрастни. При животните е установено, че натриев тиосулфат се разпространява в кохлеята. Разпределението през кръвно-мозъчната бариера или плацента изглежда липсва или е ограничено. Тиосулфатът е ендогенно съединение, което присъства повсеместно във всички клетки и органи. Ендогенните нива на серумния тиосулфат са $5,5 \pm 1,8 \text{ }\mu\text{M}$ при възрастни доброволци.

Биотрансформация

Метаболитите на натриев тиосулфат не са определени като част от клиничните проучвания. Тиосулфатът е ендогенен междинен продукт на метаболизма на аминокиселини, съдържащ сяра. Метаболизмът на тиосулфат не включва CYP ензими; той се метаболизира чрез дейността на тиосулфат сярна трансфераза и тиосулфат редуктаза в сулфит, който бързо се окислява до сулфат.

Елиминиране

Натриев тиосулфат (тиосулфат) се екскретира чрез гломерулна филтрация. След приложение нивата на тиосулфат в урината са високи и приблизително половината от дозата на натриев тиосулфат се извлича непроменена в урината, като почти цялото приложено количество се екскретира през първите 4 часа след приложението. Бъбречният клирънс на тиосулфат е сравним с клирънса на инулина като мярка за скорост на гломерулната филтрация.

Екскрецията на ендогенно произведен тиосулфат в жлъчката е много ниска и не се увеличава след приложението на натриев тиосулфат. Не са провеждани проучвания за баланса на масите, но се очаква, че небъбречният клирънс ще доведе главно до бъбречна екскреция на сулфати. Малка част от сулфановата сяра от натриев тиосулфат може да стане част от ендогенния клетъчен метаболизъм на сяра.

Бъбречно увреждане

При пациенти на хемодиализа общият клирънс на натриев тиосулфат е $2,04 \pm 0,72$ ml/min/kg (извън диализа) в сравнение с $4,11 \pm 0,77$ ml/min/kg при здрави доброволци. Този клирънс по същество е сходен с небъбречния клирънс, наблюдаван при здрави доброволци ($1.86 \pm 0,45$ ml/min/kg). При липсата на гломерулна филтрация при пациенти на хемодиализа това води само до приблизително 25 % увеличение на максималните нива на тиосулфат в плазмата и почти двукратно увеличение на общата експозиция. Плазмената концентрация на тиосулфат се счита за най-важния параметър, свързан с ефикасността на продукта. Освен това се счита, че най-честите нежелани реакции са свързани с количеството натрий при прилагане на натриев тиосулфат и съпътстващите електролитни дисбаланси (вж. точка 4.4). Неклинични проучвания показват, че дозозимитиращите остри ефекти са свързани с приема на натрий. Натриев тиосулфат е предназначен за приложение само в комбинация с химиотерапия с цисплатин. Цисплатин е противопоказан при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане и поради това в отсъствието на цисплатин, натриев тиосулфат не трябва да се прилага.

Чернодробно увреждане

Няма налична информация за употребата на натриев тиосулфат при пациенти с чернодробно увреждане. Тиосулфат сулфотрансферазата и тиосулфат редуктазата обаче са широко разпространени, включително в тъкани като червени кръвни клетки, черен дроб, бъбреци, черва, мускули и мозък. Следователно, промените във фармакокинетиката на тиосулфат при пациенти с чернодробно увреждане вероятно са ограничени и без клинично значение.

Проучвания на взаимодействия

Натриев тиосулфат не се свързва с човешките плазмени протеини. Химичните свойства на натриев тиосулфат, заедно с наблюденията, че натриев тиосулфат не се разпределя лесно в мембранните бариери и се екскретира чрез гломерулна филтрация, правят малко вероятно взаимодействието с мембранни преносители на лекарства.

In vitro проучвания

Цитохром P450 ензими

Натриев тиосулфат е индуктор на CYP2B6, но не и на CYP1A2 или CYP3A4. Натриев тиосулфат не е инхибитор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 при клинично значими концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност

Натриев тиосулфат не е генотоксичен при *in vitro* бактериално изследване за обратни мутации (тест Ames) със или без метаболитно активиране и не е кластогенен при *in vitro* изследване на клетки на бозайници (сестрински хроматиден обмен) с използване на човешки периферни лимфоцити.

Канцерогенност

Не са проведени дългосрочни изследвания върху животни, за да се оцени потенциалната канцерогенност на натриев тиосулфат.

Увреждане на фертилитета

Няма достатъчно информация от проучвания върху животни, за да се оцени въздействието на интравенозната инфузия на натриев тиосулфат върху фертилитета.

Токсичност за развиващия се организъм

Няма достатъчно информация от проучвания върху животни, за да се оценят рисковете за развитието при интравенозна инфузия на натриев тиосулфат.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Борна киселина

Вода за инжекции

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

От микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно след отваряне. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да е повече от 24 часа при температура 2 C-8°C.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в рамките на 24 часа при контролирана стайна температура за продукта, съхраняван в сакове от поливинил хлорид, етилен винилацетат и полиолефин.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тип I, 100 ml, прозрачни стъклени флакони, запечатани с гумена запушалка от хлорбутилкаучук и алуминиева отчупваща се обкатка. Всеки флакон съдържа 100 ml инфузионен разтвор.

Флаконите се доставят в картонени опаковки, съдържащи 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е стерилен и готов за употреба инфузионен разтвор.

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба и всеки неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1734/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 май 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаването на партидите за продажба

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Redmarqsi 80 mg/ml инфузионен разтвор
натриев тиосулфат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон със 100 ml съдържа 8 g натриев тиосулфат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: борна киселина, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид
За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 флакон
8 g/100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение. Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Redmarqsi не трябва да се прилага при новородени на възраст под 1 месец.

8. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1734/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Pedmarqsi 80 mg/ml инфузионен разтвор
натриев тиосулфат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон със 100 ml съдържа 8 g натриев тиосулфат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: борна киселина, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид
За повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

1 флакон
8 g/100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение. Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Pedmarqsi не трябва да се прилага при новородени на възраст под 1 месец.

8. СРОК НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1734/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Pedmarqsi 80 mg/ml инфузионен разтвор натриев тиосулфат (sodium thiosulfate)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да получавате това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или медицинската сестра.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете лекаря или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Pedmarqsi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да получите Pedmarqsi
3. Как се прилага Pedmarqsi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Pedmarqsi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Pedmarqsi и за какво се използва

Pedmarqsi съдържа активното вещество натриев тиосулфат.

Pedmarqsi се използва за намаляване на риска от загуба на слуха от лекарството за рак цисплатин. Прилага се при деца и юноши на възраст от 1 месец до 18 години, лекувани с цисплатин за солидни тумори, които не са се разпространили в други зони на тялото.

2. Какво трябва да знаете преди Вие или Вашето дете да получите Pedmarqsi

Не прилагайте Pedmarqsi

ако детето е:

- алергично към натриев тиосулфат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- бебе на възраст под 1 месец

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекар или медицинска сестра преди Вие или Вашето дете да получите Pedmarqsi, ако детето:

- е имало симптоми на алергична реакция, например кожен обрив, ускорен сърдечен ритъм, копривна треска или затруднено дишане след предишна доза натриев тиосулфат.
- има известна алергия към химични вещества, наречени сулфити - това може да означава, че вие или детето е по-вероятно да получите алергична реакция към лекарството.
- има влошена бъбречна функция или сериозно бъбречно заболяване
- се нуждае от хранителен режим с ниско съдържание на сол поради друго заболяване.

Други лекарства и Pedmarqsi

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Това лекарство не трябва да се прилага, ако Вие или Вашето дете сте/е бременна (или е възможно да сте/е бременна) или кърмите/и. Това лекарство се прилага само след химиотерапия с цисплатин и цисплатин може да навреди на Вашето бебе. Обсъдете с Вашия лекар дали е необходима контрацепция, както по време на лечението, така и в продължение на 6 месеца след лечението.

Pedmarqsi съдържа борна киселина

Това лекарство съдържа борна киселина, която може да увреди фертилитета, когато се прилага продължително.

Pedmarqsi съдържа натрий

Това лекарство съдържа 23 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки ml. Това количество е еквивалентно на 1-2% от безопасния хранителен прием на натрий за деца на възраст от 1 до 17 години и на 12 % за бебета на възраст от 7 до 11 месеца.

3. Как се прилага Pedmarqsi

Преди Вие или Вашето дете да получите това лекарство, ще получите лекарства против повръщане, които помагат за превенция на повръщане.

Това лекарство е разтвор, който се прилага под формата на инфузия (вливане) във вена от лекар или медицинска сестра. Това обикновено се прави чрез тръбичка, поставена във вена в гръдния кош, известна като централна вена. Инфузията се прилага в рамките на 15 минути. Лечението започва 6 часа след приключване на дозата цисплатин.

Дозата на това лекарство се определя въз основа на вашия размер (телесна повърхност) в m², който се изчислява въз основа на височината и телесното тегло.

Препоръчителната доза за лица с телесно тегло 10 kg или повече е 12,8 g на m².
Препоръчителната доза за лица с телесно тегло между 10 kg и 5 kg е 9,6 g на m².
Препоръчителната доза за лица с телесно тегло под 5 kg е 6,4 g на m².

Вашият лекар ще прецени каква доза е подходяща за Вас или Вашето дете.

Ако Вие или Вашето дете сте получили повече от необходимата доза Pedmarqsi

Тъй като дозата се изчислява и проверява от медицински специалисти, е малко вероятно на Вас или Вашето дете да бъде приложено грешно количество. В случай на предозиране Вие или Вашето дете може да получите гадене, повръщане, промени в нивата на натрий, фосфат или калий в кръвта, промени в кръвното налягане или повишена киселинност на кръвта (метаболическа ацидоза), които могат да причинят гадене, повръщане, сънливост и задух. Вашият лекар може да приложи на Вас или на Вашето дете симптоматично лечение за тези нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете имате тежка алергична реакция към това лекарство със симптоми като кожен обрив, стягане на гърдите, хрипове, задух или усещане за студ, трябва незабавно да уведомите лекар или медицинска сестра.

Други нежелани реакции

Другите нежелани реакции, наблюдавани при това лекарство, обикновено са леки. Нежеланите реакции, които Вие или Вашето дете може да получите, са:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Прилошаване (гадене)
- Повръщане
- Понижено ниво на фосфат или калий, наблюдавано при кръвните изследвания
- Повишено ниво на натрий, наблюдавано при кръвните изследвания

Чести (може да засегнат повече от 1 на 100 души)

- Повишено или понижено кръвно налягане
- Намалено ниво на калций, наблюдавано при кръвните изследвания
- Повишена киселинност на кръвта (метаболическа ацидоза), която може да причини гадене, повръщане, сънливост и задух

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете лекаря или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Pedmarqsi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Pedmarqsi

- Активното вещество е натриев тиосулфат в безводна форма. Всеки флакон от 100 ml съдържа 8 g натриев тиосулфат.
- Други съставки:
 - борна киселина (0,25 mg/ml)
 - вода за инжекции
 - хидрохлорна киселина и натриев хидроксид за корекция на pH (вж. точка 2; Pedmarqsi съдържа натрий).

Как изглежда Pedmarqsi и какво съдържа опаковката

Това лекарство е инфузионен разтвор.

Това лекарство е бистър и безцветен стерилен разтвор, доставен в прозрачни стъклени флакони, запечатани с гумена запушалка и алуминиева отчупваща се обкатка. Всяка кутия съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Norgine B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена **само за медицински специалисти**:

Дозировка и начин на приложение

Време на приложение по отношение на цисплатин

Времето на приложение на натриев тиосулфат по отношение на химиотерапията с цисплатин е от решаващо значение.

Ако се прилага натриев тиосулфат:

- По-малко от 6 часа след приключване на инфузията на цисплатин: може да се намали ефикасността на цисплатин срещу тумора.
- Повече от 6 часа след приключване на инфузията на цисплатин: може да не е ефективен за превенция на ототоксичността.

Натриев тиосулфат следва да се използва единствено след инфузия на цисплатин с продължителност 6 часа или по-малко. Не използвайте натриев тиосулфат, ако:

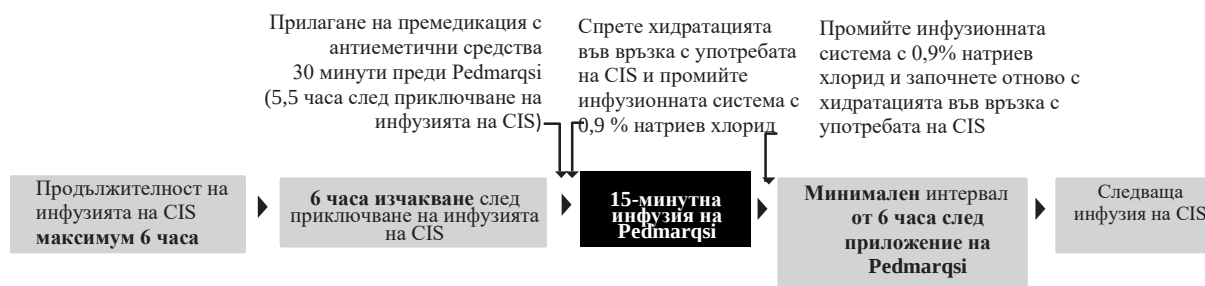
- инфузията на цисплатин е с продължителност повече от 6 часа, или
- е планирана последваща инфузия на цисплатин в рамките на 6 часа.

Когато цисплатин се прилага в няколко последователни дни, осигурете минимален интервал от 6 часа след инфузия на натриев тиосулфат преди прилагане на последваща инфузия на цисплатин.

След приключване на инфузията на цисплатин:

- Приложете високоефективна многокомпонентна интравенозна антиеметична терапия 30 минути преди приложение на натриев тиосулфат, т.е. 5,5 часа след приключване на инфузията на цисплатин (вж. точка 4.4).
- Този лекарствен продукт представлява готов за употреба инфузионен разтвор.
- Проверете визуално съдържанието на флакона(ите) за наличие на видими частици и промяна на цвета преди приложение.
- Пригответе необходимата доза натриев тиосулфат от флакона(ите) в спринцовка или добавете в празен, стерилен инфузионен сак.
- Спрете вливането на течност за хидратация във връзка с употребата на цисплатин и промийте инфузионната система с 0,9 % натриев хлорид.

- Вливайте натриев тиосулфат в рамките на 15 минути (6 часа след приключване на инфузията на цисплатин).
- Промийте инфузионната система с 0,9% натриев хлорид и веднага след това започнете отново с хидратацията във връзка с употребата на цисплатин



CIS = цисплатин

Вж. „Време на приложение по отношение на цисплатин“ за важна информация относно времето на приложение на натриев тиосулфат.

Това лекарство се предлага във флакон за еднократна употреба, съдържащ 8 g или 80 mg/ml. Препоръчителната доза натриев тиосулфат за превенция на предизвиканата от цисплатин ототоксичност се основава на телесното тегло и се нормира спрямо площта на тялото съгласно таблицата по-долу:

Препоръчителна доза натриев тиосулфат за интравенозна инфузия

Телесно тегло	Доза	Обем
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 до 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Указания за употреба, работа и изхвърляне

Това лекарство е предназначено само за еднократна употреба. Всяка неизползвана част от разтвора следва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Доказана е химична и физична стабилност при употреба в рамките на 24 часа при контролирана стайна температура за продукта, съхраняван в сакове за интравенозно приложение от поливинил хлорид, етилен винилацетат и полиолефин.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага след отваряне. Ако не се използва незабавно, потребителят носи отговорност за срока и условията на съхранение преди употреба, което обикновено не трябва да е повече от 24 часа при температура от 2°C до 8°C.