

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička o objemu 100 ml obsahuje 8 g thiosíranu sodného ve formě bezvodé soli. Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 80 mg thiosíranu sodného.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 0,25 mg kyseliny borité a 23 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Infuzní roztok je čirý, bezbarvý roztok, který v podstatě neobsahuje žádné částice, s pH 7,7–9,0 a osmolalitou 980–1 200 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Pedmarqsi je indikován k prevenci ototoxicity indukované chemoterapeutickou léčbou cisplatinou u pacientů ve věku od 1 měsíce do 18 let s lokalizovanými, nemetastazujícími, solidními nádory.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Pedmarqsi je určen pouze pro použití v nemocnici pod dohledem lékaře s odpovídající kvalifikací.

Dávkování

Doporučená dávka thiosíranu sodného k prevenci ototoxicity indukované cisplatinou je založena na tělesné hmotnosti a upravena podle plochy povrchu těla podle níže uvedené tabulky:

Tělesná hmotnost	Dávka	Objem
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 až 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Pro snížení incidence nauzey a zvracení se doporučuje pacientovi před léčbou podat antiemetika (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Předčasně narozené děti a novorozenci od narození do 1 měsíce věku

Thiosíran sodný je kontraindikován u předčasně narozených dětí a novorozenců od narození do 1 měsíce věku (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Vzhledem k obsahu sodíku v thiosíranu sodném je u pacientů s poruchou funkce ledvin zvýšené riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Způsob podání

K intravenóznímu podání.

Vzhledem k tomu, že je přípravek hypertonický, doporučuje se podání centrálním žilním katétre. Pouze k jednorázovému použití.

Thiosíran sodný se podává formou 15minutové infuze.

Čas podání vzhledem k cisplatině

Načasování podání thiosíranu sodného vzhledem k podání chemoterapeutické léčby cisplatinou je velmi důležité.

Pokud se thiosíran sodný podává:

- méně než 6 hodin po ukončení infuze cisplatinou: může snížit protinádorovou účinnost cisplatinou,
- více než 6 hodin po ukončení infuze cisplatinou: nemusí být účinný při prevenci ototoxicity.

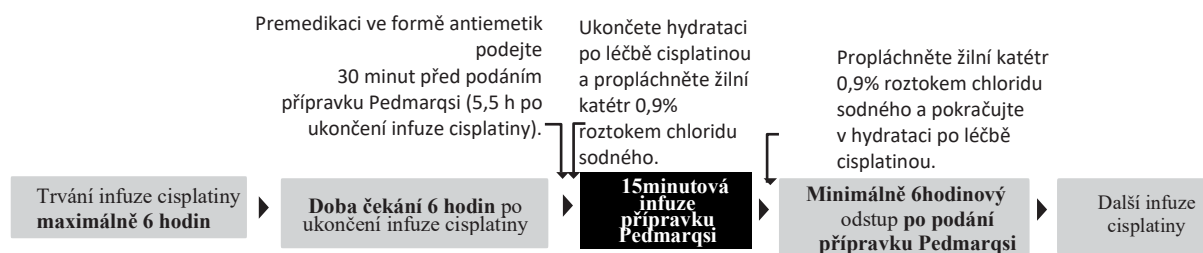
Thiosíran sodný používejte pouze po infuzi cisplatinou trvající maximálně 6 hodin. Thiosíran sodný nepoužívejte, jestliže:

- infuze cisplatinou trvá déle než 6 hodin nebo
- je do 6 hodin plánována další infuze cisplatinou.

Pokud se cisplatinou podává v po sobě následujících dnech, před podáním další infuze cisplatinou musí od podání infuze thiosíranu sodného uplynout alespoň 6 hodin.

Po ukončení infuze cisplatinou:

- Intravenózně podejte vysoce účinnou kombinaci antiemetik, a to 30 minut před podáním thiosíranu sodného, tj. 5,5 hodiny po ukončení infuze cisplatinou.
- Tento léčivý přípravek je infuzní roztok připravený k použití.
- Požadovaný objem thiosíranu sodného (80 mg/ml) natáhněte do injekční stříkačky nebo jej přeneste do prázdného, sterilního infuzního vaku.
- Ukončete podávání hydratační tekutiny po léčbě cisplatinou a propláchněte žilní katétr 0,9% roztokem chloridu sodného.
- Infuzi thiosíranu sodného podávejte po dobu 15 minut (6 hodin po ukončení infuze cisplatinou).
- Propláchněte žilní katétr 0,9% roztokem chloridu sodného a ihned poté pokračujte v hydrataci po léčbě cisplatinou.



4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Novorozenci do 1 měsíce věku z důvodu rizika hypernatremie (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Po podání thiosíranu sodného v klinických studiích byly hlášeny hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8). Mezi příznaky patřila vyrážka, tachykardie, zimnice a dyspnoe.

Thiosíran sodný může obsahovat stopové množství siřičitanu sodného. Vzácně může vyvolat určité hypersenzitivní reakce a bronchospasmus. Citlivost na siřičitany je častěji pozorována u astmatiků než u osob, které astma nemají.

Pro případ alergické reakce musí být okamžitě k dispozici antihistaminika (např. difenhydramin a steroidy). Pokud reakce dovoluje u pacienta pokračovat s thiosíranem sodným i po dalším podání cisplatiny, je třeba podat premedikaci ve formě antihistaminik a pacienta je nutno pečlivě sledovat.

Elektrolytová nerovnováha

Dávka 12,8 g/m² vede k zátěži sodíkem 162 mmol/m², dávka 9,6 g/m² vede k zátěži sodíkem 121 mmol/m² a dávka 6,4 g/m² vede k zátěži sodíkem 81 mmol/m². Je třeba pečlivě sledovat elektrolytovou rovnováhu a krevní tlak a thiosíran sodný nesmí být podáván, pokud je v průběhu léčebného cyklu před podáním thiosíranu sodného koncentrace sodíku v séru > 145 mmol/litr.

Pacienti ve věku do 1 měsíce mají méně vyvinutou homeostázu sodíku, proto je thiosíran sodný kontraindikován u novorozenců (viz bod 4.3).

Rovněž je třeba sledovat hladiny hořčíku, draslíku a fosfátů v séru a v případě potřeby je doplnit, protože kombinace podávání tekutin při chemoterapii na bázi cisplatiny a thiosíranu sodného může způsobit přechodnou poruchu elektrolytové rovnováhy.

Nauzea a zvracení

Při infuzi thiosíranu sodného lze z důvodu vysokých hladin sodíku podávaných v krátkém časovém období pozorovat přechodné zvýšení incidence a závažnosti nauzey a zvracení (viz bod 4.8). Kromě profylaktického podání antiemetik před podáním cisplatiny je třeba v průběhu 30 minut před podáním thiosíranu sodného podat další kombinovanou antiemetickou léčbu. Nauzea a zvracení obvykle ustanou brzy po ukončení infuze thiosíranu sodného.

Porucha funkce ledvin

Je známo, že thiosíran sodný se vylučuje zejména ledvinami (viz bod 5.2). Riziko nežádoucích účinků thiosíranu sodného tedy může být vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vzhledem k tomu, že chemoterapeutická léčba cisplatinou je spojena s nefrotoxicitou, je třeba společně s pečlivým sledováním elektrolytů sledovat i funkci ledvin, pokud rychlost glomerulární filtrace klesne pod 60 ml/min/1,73 m².

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje ve formě pufru kyselinu boritou v koncentraci 0,25 mg/ml. Kyselina boritá může ovlivnit fertilitu, pokud je dlouhodobě podávána v dávkách vyšších než 0,2 mg/kg/den. Tento léčivý přípravek se podává 6–30krát přerušovaně v průběhu 6měsíčního období v kombinaci

s chemoterapeutickou léčbou cisplatinou. Spolu s kyselinou boritou z pitné vody to v závislosti na věku a velikosti dítěte činí 0,17–0,22 mg/kg/den.

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku v jednom ml, což odpovídá 1,15 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého, který činí 2 g sodíku. To odpovídá také 1,15–2,1 % bezpečného denního příjmu sodíku potravou podle Evropského úřadu pro bezpečnost potravin (EFSA), který u dětí ve věku od 1 do 17 let činí 1,1–2 g sodíku, a 11,5 % bezpečného denního příjmu sodíku potravou podle EFSA u dětí ve věku od 7 do 11 měsíců, který činí 0,2 g sodíku. To je nutné brát v úvahu u pacientů, kteří jsou na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Thiosíran sodný se má podávat nejdříve 6 hodin po ukončení infuze cisplatinou. Thiosíran sodný se nemá podávat, pokud infuze cisplatinou trvala déle než 6 hodin nebo pokud je další infuze cisplatinou plánována do 6 hodin (viz bod 4.2). Opožděné podání zabraňuje možné interferenci s protinádorovým účinkem chemoterapeutické léčby cisplatinou.

Nebyly provedeny žádné další studie interakcí. Relevantní farmakokinetické interakce nejsou pravděpodobné, protože podání thiosíranu není časté, pouze ve spojení s cisplatinou, a thiosíran je rychle eliminován během několika hodin po podání. Thiosíran sodný potenciálně indukuje CYP2B6 (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání thiosíranu sodného těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech v souvislosti s intravenózní infuzí thiosíranu sodného jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Podávání thiosíranu sodného v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Thiosíran sodný je určen pouze k podávání v kombinaci s chemoterapeutickou léčbou cisplatinou. Cisplatinou se během těhotenství nepodává, pokud lékař nepovažuje riziko u jednotlivých pacientek za klinicky odůvodněné. Pacientky, kterým je podávána cisplatinou, jsou upozorněny na nutnost používat vhodnou antikoncepci během léčby a 6 měsíců po léčbě cisplatinou, neboť cisplatinou je embryotoxická a fetotoxická.

Kojení

Není známo, zda se thiosíran sodný a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Podávání thiosíranu sodného během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Thiosíran sodný je určen pouze k podávání v kombinaci s chemoterapeutickou léčbou cisplatinou, během níž je kojení u pacientek kontraindikováno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o účincích thiosíranu sodného na fertilitu. Ze studií na zvířatech nejsou k dispozici dostatečné informace, aby bylo možné posoudit účinky intravenózní infuze thiosíranu sodného na fertilitu.

Thiosíran sodný je určen pouze k podávání v kombinaci s chemoterapeutickou léčbou cisplatinou. Je známo, že léčba cisplatinou nepříznivě ovlivňuje fertilitu.

Tento léčivý přípravek obsahuje kyselinou boritou v koncentraci 0,25 mg/ml, která může mít při dlouhodobém podávání v dávkách vyšších než 0,2 mg/kg/den vliv na fertilitu (viz bod 4.4).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Thiosíran sodný nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je hypersenzitivita, která je pozorována s frekvencí ≥ 1 případ na 10 pacientů (11 %) (viz bod 4.4).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky s frekvencí ≥ 1 případ na 10 pacientů jsou zvracení (44 %), nauzea (23 %), hypernatremie (19 %), hypofosfatemie (18 %) a hypokalemie (21 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvedená níže je v souladu s klasifikací orgánových systémů podle databáze MedDRA (třídy orgánových systémů a preferované názvy) a frekvencí. Frekvence jsou hodnoceny podle tohoto pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině s danou frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita	velmi časté (11 %)
Poruchy metabolismu a výživy	hypokalemie	velmi časté (21 %)
	hypernatremie	velmi časté (19 %)
	hypofosfatemie	velmi časté (18 %)
	metabolická acidóza	časté (3 %)
Cévní poruchy	hypokalcemie	časté (7 %)
	hypertenze	časté (2 %)
Gastrointestinální poruchy	hypotenze	časté (2 %)
	zvracení	velmi časté (44 %)
	nauzea	velmi časté (23 %)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nauzea a zvracení

Podávání thiosíranu sodného je spojeno s vysokou incidencí nauzey a zvracení. Nauzea a zvracení obvykle ustanou brzy po ukončení infuze thiosíranu sodného (viz bod 4.4).

Hypernatremie

Dávka 12,8 g/m² vede k zátěži sodíkem 162 mmol/m², dávka 9,6 g/m² vede k zátěži sodíkem 121 mmol/m² a dávka 6,4 g/m² vede k zátěži sodíkem 81 mmol/m². V klinických studiích vedly dávky thiosíranu sodného odpovídající výše uvedeným dávkám k mírnému, přechodnému zvýšení hladiny sodíku v séru nezávisle na věku, ploše povrchu těla, tělesné hmotnosti, celkové denní dávce thiosíranu sodného nebo cyklu cisplatinu. Hladina sodíku se vrátí na výchozí hladinu 18 nebo 24 hodin po podání.

Elektrolytová nerovnováha

Hypofosfatemie a hypokalemie se po léčbě thiosíranem sodným vyskytují velmi často. Elektrolytovou rovnováhu a krevní tlak je třeba pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Lze očekávat, že nadměrné dávky thiosíranu sodného způsobí těžkou nauzeu a zvracení, jakož i elektrolytovou nerovnováhu, změny krevního tlaku a acidózu. Léčba předávkování má spočívat v celkových podpůrných opatřeních, včetně podávání tekutin a sledování klinického stavu pacienta. Na předávkování thiosíranem sodným neexistuje žádné specifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Mechanismus, jakým thiosíran sodný chrání proti ototoxicitě, není zcela znám, ale může zahrnovat zvyšující se hladiny endogenních antioxidantů, inhibici intracelulárního oxidačního stresu a přímou interakci mezi cisplatinou a skupinou thiolů v thiosíranu sodném, jejímž výsledkem je tvorba neaktivních druhů platiny.

Souběžná inkubace thiosíranu sodného s cisplatinou snížila *in vitro* cytotoxické účinky cisplatinu na nádorové buňky, přičemž oddálení doplnění thiosíranu sodného k těmto kulturám zabránilo ochrannému účinku.

Farmakodynamické účinky

Nejsou k dispozici žádné klinické farmakodynamické údaje nad rámec údajů uvedených v bodě „Mechanismus účinku“.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost thiosíranu sodného v prevenci ototoxicity indukované cisplatinou byla hodnocena ve dvou multicentrických studiích, v nichž bylo 112 pediatrických pacientů s různými typy solidních nádorů léčeno thiosíranem sodným po každém podání cisplatinu. Bezpečnost byla stanovena pomocí 1 až 5 dávek thiosíranu sodného na jeden cyklus chemoterapie, přičemž režimy dávkování se pohybovaly od 1 do 5 dávek cisplatinu + thiosíranu sodného na cyklus.

Studie č. 1 – pivotní studie

Studie č. 1 byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie, jejímž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost thiosíranu sodného při snižování ototoxicity u dětí podstupujících chemoterapii cisplatinou pro hepatoblastom se standardním rizikem (SR-HB). Pro zařazení do studie byly způsobilé děti ve věku od 1 měsíce do 18 let s histologicky potvrzeným, nově diagnostikovaným hepatoblastomem. Děti byly randomizovány v poměru 1 : 1 buď do skupiny, které byl podáván thiosíran sodný po každé dávce cisplatinu (rameno léčené cisplatinou a thiosíranem sodným), nebo do skupiny, které byla podávána samotná cisplatina.

Cisplatina byla podávána ve formě 6hodinové intravenózní infuze. Cisplatina byla podávána ve 4 cyklech před chirurgickým zákrokem a v dalších 2 cyklech po zákroku.

V rameni léčeném cisplatinou a thiosíranem sodným byly intravenózní infuze thiosíranu sodného, které byly zahájeny 6 hodin po ukončení jednotlivých infuzí cisplatinou, podávány po dobu 15 minut. Dávky thiosíranu sodného závisely na tělesné hmotnosti dítěte: dětem s tělesnou hmotností > 10 kg byla podávána dávka odpovídající 12,8 g/m² thiosíranu sodného, dětem s tělesnou hmotností ≥ 5 kg až ≤ 10 kg byla podávána dávka odpovídající 9,6 g/m² thiosíranu sodného a dětem s tělesnou hmotností < 5 kg byla podávána dávka odpovídající 6,4 g/m² thiosíranu sodného.

Ve studii bylo registrováno celkem 129 dětí, přičemž 114 dětí bylo randomizováno (61 pacientů do ramene léčeného cisplatinou a thiosíranem sodným a 53 pacientů do ramene léčeného samotnou cisplatinou). Ze 114 randomizovaných pacientů jich 5 ze studie odstoupilo před léčbou: 2 pacienti v důsledku odvolání souhlasu rodičů, 2 pacienti z důvodu reklasifikace na hepatoblastom s vysokým rizikem a 1 pacient z důvodu nezpůsobilosti.

Ztráta sluchu byla definována jako index dle Brocka ≥ 1, měřeno pomocí vyšetření sluchu po ukončení hodnocené léčby, nebo ve věku alespoň 3,5 let, kdy bylo možné získat spolehlivý výsledek, podle toho, která událost nastala později. Podíl dětí v rameni léčeném cisplatinou a thiosíranem sodným se ztrátou sluchu ve věku ≥ 3,5 let (20 dětí [35,1 %]) byl přibližně poloviční v porovnání s ramenem léčeným samotnou cisplatinou (35 dětí [67,3 %]) (tabulka 2). Dále byla hodnocena doba přežití bez příznaků onemocnění a celková doba přežití.

Tabulka 2: Souhrn populace pacientů a ztráty sluchu ve studii č. 1

	Cisplatina samotná	Cisplatina + thiosíran sodný
Populace pacientů		
n (populace se záměrem léčit)	52	57
Věk (roky), medián (min; max)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Tělesná hmotnost (kg) (průměr, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
n (léčená populace)	56	53
Počet cyklů cisplatinou (průměr, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulativní dávka cisplatinou (mg/m ²) (průměr, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulativní dávka thiosíranu sodného (g/m ²) (průměr, SD)	--	85,149 (24,390)
Pacienti se ztrátou sluchu		
n (populace se záměrem léčit)	52	57
Ano, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Ne, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relativní riziko (95% CI)		0,521 (0,349; 0,778)
Hodnota p		< 0,001

Riziko ztráty sluchu bylo statisticky významně nižší v rameni léčeném cisplatinou a thiosíranem sodným v porovnání s ramenem léčeným samotnou cisplatinou, což odpovídá klinicky významnému snížení rizika o 48 % po léčbě thiosíranem sodným.

Při mediánu 4,27 roku sledování byl poměr rizik mezi léčebnými rameny pro dobu přežití bez příznaků onemocnění ([cisplatina + thiosíran sodný versus cisplatina samotná]: 0,96; 95% CI: 0,42; 2,23) a pro celkovou dobu přežití (poměr rizik: 0,48; 95% CI: 0,09; 2,61).

Studie č. 2 – podpůrná studie

Studie č. 2 byla multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otevřená studie, jejímž cílem bylo posoudit účinnost a bezpečnost thiosíranu sodného v prevenci ztráty sluchu u dětí podstupujících chemoterapii cisplatinou v rámci léčby nově diagnostikovaného nádoru zárodečných buněk (25,6 %), hepatoblastomu (5,6 %), meduloblastomu (20,8 %), neuroblastomu (20,8 %), osteosarkomu (23,2 %), atypického teratoidního/rhabdoidního tumoru (1,6 %), karcinomu choroidálního plexu (0,8 %) a anaplastického astrocytomu (0,8 %) nebo jakékoli jiné malignity léčené cisplatinou; přičemž 7,5 % pacientů podstoupilo předchozí ozáření krania. Pro studii byly způsobilé děti ve věku od 1 roku do

18 let, které měly naplánovaný chemoterapeutický režim zahrnující kumulativní dávku cisplatinu $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, kdy individuální dávky cisplatinu měly být podávány po dobu ≤ 6 hodin. Děti byly randomizovány v poměru 1 : 1 buď do skupiny, které byl podáván thiosíran sodný 6 hodin po každé dávce cisplatinu (cisplatinu + thiosíran sodný), nebo do skupiny, která podstupovala chemoterapii zahrnující cisplatinu bez následného podávání thiosíranu sodného (cisplatinu samotná).

Cisplatinu byla podávána podle protokolů protinádorové léčby specifických pro dané onemocnění, které byly v dané době používány. Pokud bylo naplánováno několik denních dávek cisplatinu, byl podle protokolu uplatněn minimálně 10hodinový odstup mezi infuzí thiosíranu sodného a zahájením infuze cisplatinu následující den.

V rameni léčeném cisplatinou a thiosíranem sodným byl thiosíran sodný v dávce $10,2 \text{ g/m}^2$ podáván intravenózními infuzemi, které byly zahájeny 6 hodin po ukončení jednotlivých infuzí cisplatinu, po dobu 15 minut. U dětí, jejichž léčebný protokol stanovoval podávání cisplatinu na základě jejich tělesné hmotnosti (kg) z důvodu jejich nízkého věku nebo nízké tělesné hmotnosti, bylo uplatněno snížení dávky na 341 mg/kg thiosíranu sodného.

Primárním cílovým parametrem byla poměrná incidence ztráty sluchu mezi ramenem léčeným cisplatinou a thiosíranem sodným a ramenem léčeným samotnou cisplatinou definovaná porovnáním kritérií společnosti ASHA (American Speech-Language-Hearing Association) hodnocených na počátku studie a 4 týdny po závěrečném cyklu cisplatinu. Dále byla hodnocena doba přežití bez příznaků onemocnění, tj. přítomnost nebo absence progresu nádoru, rekurence nádoru nebo rozvoje následných maligních nádorů, a celková doba přežití.

Ve studii bylo registrováno celkem 131 dětí, přičemž 125 dětí bylo randomizováno (61 pacientů do ramene léčeného cisplatinou a thiosíranem sodným a 64 pacientů do ramene léčeného samotnou cisplatinou). Ze 125 randomizovaných pacientů jich 2 ze studie odstoupily před léčbou: 1 pacient v důsledku odvolání souhlasu rodičů a 1 pacient v důsledku rozhodnutí zkoušejícího.

U 104 pacientů, kteří podstoupili jak hodnocení na počátku studie, tak kontrolní hodnocení sluchu po 4 týdnech, byl podíl dětí v rameni léčeném cisplatinou a thiosíranem sodným se ztrátou sluchu (14 pacientů [28,6 %]) přibližně poloviční v porovnání s podílem v rameni léčeném samotnou cisplatinou (31 pacientů [56,4 %]) (tabulka 3).

Tabulka 3: Souhrn populace pacientů a ztráty sluchu ve studii č. 2

	Cisplatinu samotná	Cisplatinu + thiosíran sodný
Populace pacientů		
n (populace se záměrem léčit)	64	61
Věk (roky), medián (min; max)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
n (populace se záměrem léčit)	64	59
Tělesná hmotnost (kg) (průměr, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
n (populace pro hodnocení bezpečnosti)	64	59
Počet cyklů cisplatinu (průměr, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulativní dávka cisplatinu (mg/m^2) (průměr, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulativní dávka thiosíranu sodného (g/m^2) (průměr, SD)	--	108,23 (80,24)
Pacienti se ztrátou sluchu		
n (populace pro hodnocení účinnosti)	55	49
Ano, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Ne, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relativní riziko (95% CI)		0,516 (0,318; 0,839)
Hodnota p		0,0040

Riziko ztráty sluchu bylo statisticky významně nižší v rameni léčeném cisplatinou a thiosíranem sodným v porovnání s ramenem léčeným samotnou cisplatinou, což odpovídá klinicky významnému snížení rizika o 48 % po léčbě thiosíranem sodným.

Při mediánu 5,33 roku sledování byl poměr rizik pro dobu přežití bez příznaků onemocnění mezi rameny ([rameno léčené cisplatinou a thiosíranem sodným versus rameno léčené samotnou cisplatinou]: 1,27; 95% CI: 0,73; 2,18). Byl zjištěn rozdíl v pozorované celkové době přežití (poměr rizik: 1,79; 95% CI: 0,86; 3,72). U pacientů kategorizovaných post-hoc jako pacienti s lokalizovaným onemocněním byl poměr rizik mezi rameny pro dobu přežití bez příznaků onemocnění (1,02; 95 % CI: 0,49; 2,15 a pro celkovou dobu přežití (poměr rizik: 1,23; 95% CI: 0,41; 3,66)).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Thiosíran sodný se po perorálním podání špatně vstřebává a musí být podáván intravenózně. Na konci intravenózní infuze thiosíranu sodného dosahují plazmatické hladiny thiosíranu sodného maximální hodnoty a následně rychle klesají, přičemž terminální poločas eliminace je přibližně 50 minut. Do 3 až 6 hodin po infuzi dojde k návratu k hladinám před podáním dávky. Během prvních 4 hodin po podání se močí vyloučí více než 95 % thiosíranu sodného. Proto při podávání thiosíranu sodného ve 2 po sobě následujících dnech nedochází k jeho akumulaci v plazmě.

U dětí a dospělých byly po 15minutové infuzi dávky ekvivalentní 12,8 g/m² maximální plazmatické hladiny thiosíranu sodného přibližně 13 mM. Plazmatické hladiny thiosíranu se mění úměrně dávce. Věk nemá na maximální plazmatické hladiny thiosíranu sodného ani na jejich následný pokles zřejmě vliv. Z populačního farmakokinetického modelu zahrnujícího proměnné růstu a dospívání u pediatrické populace vyplynulo, že předpokládané plazmatické hladiny thiosíranu sodného na konci infuze jsou konzistentní ve všech doporučených dávkách pro uvedená věková rozmezí a rozmezí tělesné hmotnosti.

Distribuce

Thiosíran sodný se neváže na lidské plazmatické bílkoviny. Thiosíran sodný je anorganická sůl a thiosíranové anionty neprocházejí přes membrány snadno. Distribuční objem se proto zdá být do značné míry omezen na extracelulární prostory a u dospělých se odhaduje na 0,23 l/kg. U zvířat byla pozorována distribuce thiosíranu sodného do kochley. Zdá se, že nedochází k distribuci přes hematoencefalickou bariéru ani placentu, nebo je tato distribuce omezená. Thiosíran je endogenní sloučenina všudypřítomná ve všech buňkách a orgánech. Hladiny endogenního thiosíranu v séru byly u dospělých dobrovolníků $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$.

Biotransformace

Metabolity thiosíranu sodného nebyly v rámci klinických studií stanoveny. Thiosíran je endogenní meziprodukt metabolismu aminokyselin obsahujících síru. Metabolismus thiosíranu nezahrnuje enzymy CYP. Thiosíran je metabolizován prostřednictvím aktivity thiosíran-sulfurtransferázy a thiosíran-reduktázy na siřičitan, který je rychle oxidován na síran.

Eliminace

Thiosíran sodný (thiosíran) se vylučuje glomerulární filtrací. Po podání je hladina thiosíranu v moči vysoká a přibližně polovina dávky thiosíranu sodného se močí vyloučí beze změny, přičemž téměř veškerý thiosíran sodný se vyloučí během prvních 4 hodin po podání. Renální clearance thiosíranu je porovnatelná s clearance inulinu, která je měřítkem rychlosti glomerulární filtrace.

Vylučování endogenního thiosíranu ve žluči bylo velmi nízké a po podání thiosíranu sodného se nezvýšilo. Nebyly provedeny žádné studie hmotnostní bilance, ale očekává se, že nonrenální clearance

bude mít za následek především vylučování sulfátů ledvinami. Malá část sulfanové síry z thiosíranu sodného se může stát součástí endogenního buněčného metabolismu síry.

Porucha funkce ledvin

U pacientů na hemodialýze byla celková clearance thiosíranu sodného $2,04 \pm 0,72$ ml/min/kg (bez dialýzy) v porovnání s $4,11 \pm 0,77$ ml/min/kg u zdravých dobrovolníků. Tato clearance byla v podstatě podobná nonrenální clearance pozorované u zdravých dobrovolníků ($1,86 \pm 0,45$ ml/min/kg). V případě neexistence glomerulární filtrace u pacientů na hemodialýze došlo k přibližně 25% zvýšení maximálních plazmatických hladin thiosíranu a k téměř dvojnásobnému zvýšení celkové expozice. Plazmatická koncentrace thiosíranu se považuje za nejdůležitější parametr spojený s účinností přípravku. Dále se má za to, že nejčastější nežádoucí účinky souvisejí se zátěží sodíkem při podávání thiosíranu sodného a se souběžnými elektrolytovými nerovnováhami (viz bod 4.4). Z neklinických studií vyplynulo, že akutní účinky omezující dávku souvisely s příjmem sodíku. Thiosíran sodný je určen pouze k podávání v kombinaci s chemoterapeutickou léčbou cisplatinou. Cisplatinu je u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin kontraindikována, a proto, pokud nebude podávána cisplatinu, nebude podáván ani thiosíran sodný.

Porucha funkce jater

Nejsou k dispozici žádné informace o použití thiosíranu sodného u pacientů s poruchou funkce jater. K aktivitě thiosíran-sulfurtransferázy nebo thiosíran-reduktázy však dochází všude, včetně tkání, jako jsou erytrocyty, játra, ledviny, střeva, svaly a mozek. Změny ve farmakokinetice thiosíranu u pacientů s poruchou funkce jater jsou proto pravděpodobně omezené a klinicky nevýznamné.

Studie interakcí

Thiosíran sodný se neváže na lidské plazmatické bílkoviny. Chemické vlastnosti thiosíranu sodného společně s poznatky týkajícími se toho, že k distribuci thiosíranu sodného přes membránové bariéry nedochází snadno a je vylučován glomerulární filtrací, činí interakci s membránovými transportéry nepravděpodobnou.

Studie in vitro

Enzymy cytochromu P450

Thiosíran sodný je induktorem CYP2B6, ale nikoli CYP1A2 nebo CYP3A4. Thiosíran sodný v klinicky relevantních koncentracích není inhibítoem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Genotoxicita

Thiosíran sodný nebyl při analýze reverzních mutací u bakterií (Amesův test) *in vitro* s metabolickou aktivací nebo bez ní genotoxický a při analýze v savčích buňkách *in vitro* (test na výměnu sesterských chromatid) nebyl při použití lidských lymfocytů periferní krve klastogenní.

Kancerogenita

Dlouhodobé studie na zvířatech, které by hodnotily možnou kancerogenitu thiosíranu sodného, nebyly provedeny.

Porucha fertility

Ze studií na zvířatech nejsou k dispozici dostatečné informace, aby bylo možné posoudit účinky intravenózní infuze thiosíranu sodného na fertilitu.

Vývojová toxicita

Ze studií na zvířatech nejsou k dispozici dostatečné informace, aby bylo možné posoudit vývojová rizika při podání intravenózní infuze thiosíranu sodného.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina boritá
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchovávání delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při kontrolované pokojové teplotě u přípravku uchovávaného v intravenózních vacích z polyvinylchloridu, ethylvinylacetátu a polyolefinu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu 100 ml s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem. Injekční lahvička obsahuje 100 ml infuzního roztoku.

Injekční lahvičky jsou dodávány v krabičkách po 1 injekční lahvičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je sterilní infuzní roztok připravený k použití.

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití a veškerý nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1734/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. května 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzní roztok
thiosíran sodný

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 100 ml obsahuje 8 g thiosíranu sodného.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina boritá, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 injekční lahvička
8 g/100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání. Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Pedmarqsi se nesmí používat u novorozenců do 1 měsíce věku.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1734/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzní roztok
thiosíran sodný

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 100 ml obsahuje 8 g thiosíranu sodného.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: kyselina boritá, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

1 injekční lahvička
8 g/100 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání. Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Přípravek Pedmarqsi se nesmí používat u novorozenců do 1 měsíce věku.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1734/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Pedmarqsi 80 mg/ml infuzní roztok thiosíran sodný

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám nebo Vašemu dítěti bude tento přípravek podán, protože obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Pedmarqsi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Pedmarqsi podán
3. Jak se přípravek Pedmarqsi podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Pedmarqsi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Pedmarqsi a k čemu se používá

Přípravek Pedmarqsi obsahuje léčivou látku thiosíran sodný.

Přípravek Pedmarqsi se používá ke snížení rizika ztráty sluchu v souvislosti s protinádorovým léčivem cisplatinou. Podává se dětem a dospívajícím ve věku od 1 měsíce do 18 let, kteří jsou léčeni cisplatinou kvůli solidním (pevným) nádorům, které se nerozšířily do jiných částí těla.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude přípravek Pedmarqsi podán

Nepodávejte přípravek Pedmarqsi

jestliže je dítě:

- alergické na thiosíran sodný nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- mladší 1 měsíce.

Upozornění a opatření

Před tím, než Vám nebo Vašemu dítěti bude podán přípravek Pedmarqsi, se poradte s lékařem nebo zdravotní sestrou, jestliže jste Vy nebo Vaše dítě:

- měl(a)/mělo po předchozí dávce thiosíranu sodného alergickou reakci, jako je vyrážka, kopřivka nebo potíže s dýcháním,
- máte/má známou alergii na chemické látky zvané siřičitany – to může znamenat, že u Vás nebo Vašeho dítěte je vyšší pravděpodobnost alergické reakce na tento lék,
- máte/má poruchu funkce ledvin nebo těžké onemocnění ledvin,
- potřebujete/potřebuje dietu s nízkým obsahem solí z důvodu jiného onemocnění.

Další léčivé přípravky a přípravek Pedmarqsi

Informujte lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo Vaše dítě užívá, které jste v nedávné době užíval(a) / v nedávné době užívalo nebo které možná budete/bude užívat.

Těhotenství a kojení

Tento léčivý přípravek nesmí být podáván, pokud jste těhotná (nebo pokud je Vaše dítě těhotné), nebo můžete být těhotná (může být těhotné) nebo kojíte (kojí). Tento léčivý přípravek se podává pouze po chemoterapeutické léčbě cisplatinou a cisplatinou může poškodit dítě. Poradte se s lékařem, zda je během léčby a 6 měsíců po ní nutná antikoncepce.

Přípravek Pedmarqsi obsahuje kyselinu boritou

Tento léčivý přípravek obsahuje kyselinu boritou, která může při dlouhodobém podávání poškodit plodnost.

Přípravek Pedmarqsi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 23 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom ml. To odpovídá 1–2 % bezpečného příjmu sodíku potravou u dětí ve věku od 1 roku do 17 let a 12 % u dětí ve věku od 7 do 11 měsíců.

3. Jak se přípravek Pedmarqsi podává

Předtím, než Vám nebo Vašemu dítěti bude tento léčivý přípravek podán, dostanete/dostane léky proti nevolnosti, které pomáhají předcházet zvracení.

Tento léčivý přípravek je roztok, který lékař nebo zdravotní sestra podává ve formě infuze (kapačka) do žíly. To se obvykle provádí hadičkou zavedenou do žíly na hrudníku, které se říká centrální žilní katétr. Infuze se podává po dobu 15 minut. Léčba se zahajuje 6 hodin po ukončení podávání dávky cisplatinu.

Dávka tohoto léčivého přípravku se stanoví na základě velikosti (plochy povrchu těla) v m², která se vypočítá podle výšky a tělesné hmotnosti. Doporučená dávka pro osoby s tělesnou hmotností 10 kg nebo více je 12,8 g na m². Osobám s tělesnou hmotností do 10 kg se podávají nižší dávky. Dávku, která je pro Vás nebo Vaše dítě vhodná, určí lékař.

Jestliže Vám nebo Vašemu dítěti bylo podáno více přípravku Pedmarqsi, než mělo

Vzhledem k tomu, že dávku počítají a kontrolují zdravotničtí pracovníci, je nepravděpodobné, že by Vám nebo Vašemu dítěti bylo podáno nesprávné množství. V případě předávkování se u Vás nebo Vašeho dítěte může objevit pocit na zvracení, zvracení, změny hladin sodíku, fosfátů nebo draslíku v krvi, změny krevního tlaku nebo kyselost krve (metabolická acidóza), které mohou vyvolat pocit na zvracení, zvracení, ospalost a dušnost. Lékař Vám nebo Vašemu dítěti může v souvislosti s těmito nežádoucími účinky podat symptomatickou léčbu (zaměřenou na projevy nemoci).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Jestliže máte Vy nebo Vaše dítě těžkou alergickou reakci na tento léčivý přípravek s příznaky, jako je kožní vyrážka, svíravý pocit na hrudi, sípání, dušnost nebo pocit chladu, je třeba okamžitě informovat lékaře nebo zdravotní sestru.

Další nežádoucí účinky

Další nežádoucí účinky, které byly u tohoto léčivého přípravku pozorovány, jsou obvykle mírné. Nežádoucí účinky, které se u Vás nebo Vašeho dítěte mohou vyskytnout, jsou:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- pocit na zvracení,
- zvracení,
- snížení hladiny fosfátů nebo draslíku pozorované v krevních testech,
- zvýšení hladiny sodíku pozorované v krevních testech.

Časté (mohou postihnout více než 1 osobu ze 100)

- zvýšený nebo snížený krevní tlak,
- snížení hladiny vápníku pozorované v krevních testech,
- zvýšená kyselost krve (metabolická acidóza), která může vyvolat pocit na zvracení, zvracení, ospalost a dušnost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Pedmarqsi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Pedmarqsi obsahuje

- Léčivou látkou je thiosíran sodný ve formě bezvodé soli.
- Dalšími složkami jsou:
 - kyselina boritá (0,25 mg/ml),
 - voda pro injekci,
 - kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný k úpravě pH (viz bod 2; Přípravek Pedmarqsi obsahuje sodík).

Jak přípravek Pedmarqsi vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je infuzní roztok.

Tento léčivý přípravek je čirý a bezbarvý sterilní roztok dodávaný v čirých skleněných injekčních lahvičkách s pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím uzávěrem. Krabička obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Následující informace jsou určeny **pouze pro zdravotnické pracovníky**:

Dávkování a způsob podání*Čas podání vzhledem k cisplatině*

Načasování podání thiosíranu sodného vzhledem k podání chemoterapeutické léčby cisplatinou je velmi důležité.

Pokud se thiosíran sodný podává:

- méně než 6 hodin po ukončení infuze cisplatinou: může snížit protinádorovou účinnost cisplatinou,
- více než 6 hodin po ukončení infuze cisplatinou: nemusí být účinný při prevenci ototoxicity.

Thiosíran sodný používejte pouze po infuzi cisplatinou trvající maximálně 6 hodin. Thiosíran sodný nepoužívejte, jestliže:

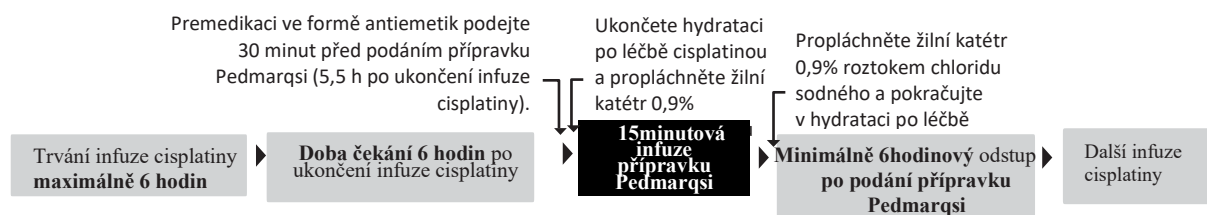
- infuze cisplatinou trvá déle než 6 hodin nebo
- je do 6 hodin plánována další infuze cisplatinou.

Pokud se cisplatinou podává v po sobě následujících dnech, před podáním další infuze cisplatinou musí od podání infuze thiosíranu sodného uplynout alespoň 6 hodin.

Po ukončení infuze cisplatinou:

- Intravenózně podejte vysoce účinnou kombinaci antiemetik, a to 30 minut před podáním thiosíranu sodného, tj. 5,5 hodiny po ukončení infuze cisplatinou.
- Tento léčivý přípravek je infuzní roztok připravený k použití.
- Požadovaný objem thiosíranu sodného (80 mg/ml) natáhněte do injekční stříkačky nebo jej přeneste do prázdného, sterilního infuzního vaku.
- Ukončete podávání hydratační tekutiny po léčbě cisplatinou a propláchněte žilní katétr 0,9% roztokem chloridu sodného.
- Infuzi thiosíranu sodného podávejte po dobu 15 minut (6 hodin po ukončení infuze cisplatinou).

- Propláchněte žilní katétr 0,9% roztokem chloridu sodného a ihned poté pokračujte v hydrataci po léčbě cisplatinou.



Zásadní informace týkající se načasování podávání thiosíranu sodného viz bod „Čas podání vzhledem k cisplatině“.

Tento léčivý přípravek se dodává v injekční lahvičce určené k jednorázovému použití obsahující 8 g v koncentraci 80 mg/ml. Doporučená dávka thiosíranu sodného k prevenci ototoxicity indukované cisplatinou je založena na tělesné hmotnosti a upravena podle plochy povrchu těla podle níže uvedené tabulky:

Tělesná hmotnost	Dávka	Objem
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 až 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Pokyny k použití přípravku, manipulaci s ním a jeho likvidaci

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při kontrované pokojové teplotě u přípravku uchovávaného v intravenózních vacích z polyvinylchloridu, ethylenvinylacetátu a polyolefinu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba uchování delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.