

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pedmarqsi 80 mg/ml solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 100 ml contiene 8 g de tiosulfato de sodio en forma de sal anhidra.

Cada ml de solución para perfusión contiene 80 mg de tiosulfato de sodio.

### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada ml de solución para perfusión contiene 0,25 mg de ácido bórico y 23 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución para perfusión es una solución transparente e incolora, esencialmente libre de partículas, con un pH de 7,7 - 9,0 y una osmolalidad de 980 - 1200 mOsm/kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Pedmarqsi está indicado para la prevención de la ototoxicidad inducida por la quimioterapia con cisplatino en pacientes de 1 mes a menores de 18 años de edad con tumores sólidos localizados, no metastásicos.

### 4.2 Posología y forma de administración

Pedmarqsi está destinado exclusivamente a uso hospitalario, bajo la supervisión de un médico debidamente cualificado.

#### Posología

La dosis recomendada de tiosulfato de sodio para la prevención de la ototoxicidad inducida por cisplatino se basa en el peso y se normaliza en función de la superficie corporal según la tabla siguiente:

**Tabla 1. Dosis recomendada de tiosulfato de sodio para perfusión intravenosa**

Peso corporal	Dosis	Volumen
>10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5 a 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 ml/m <sup>2</sup>
<5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 ml/m <sup>2</sup>

El tiosulfato de sodio se debe administrar mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, 6 horas después de terminar la perfusión de cisplatino, cuando esta no supere las 6 horas (ver *Método de administración*).

Se recomienda el tratamiento previo con antieméticos para reducir la incidencia de náuseas y vómitos (ver sección 4.4).

## Poblaciones especiales

### *Niños prematuros y neonatos desde el nacimiento hasta menos de un mes de edad*

El tiosulfato de sodio está contraindicado en lactantes prematuros y neonatos desde el nacimiento hasta menos de un mes de edad (ver las secciones 4.3 y 4.4).

### *Insuficiencia renal*

No se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Debido al contenido de sodio del tiosulfato de sodio, existe un mayor riesgo de reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

## Forma de administración

Para uso intravenoso.

Debido a la formulación hipertónica, se recomienda la administración a través de una vena central.

El tiosulfato de sodio se administra en perfusión durante 15 minutos.

Cada vial es para un solo uso.

### *Tiempo de administración en relación con el cisplatino*

El momento de la administración de tiosulfato de sodio en relación con la quimioterapia con cisplatino es crítico.

Si se administra tiosulfato de sodio:

- en menos de 6 horas después del final de la perfusión de cisplatino: podría reducir la eficacia del cisplatino contra el tumor
- transcurridas más de 6 horas después del final de la perfusión de cisplatino: podría no ser eficaz en la prevención de la ototoxicidad

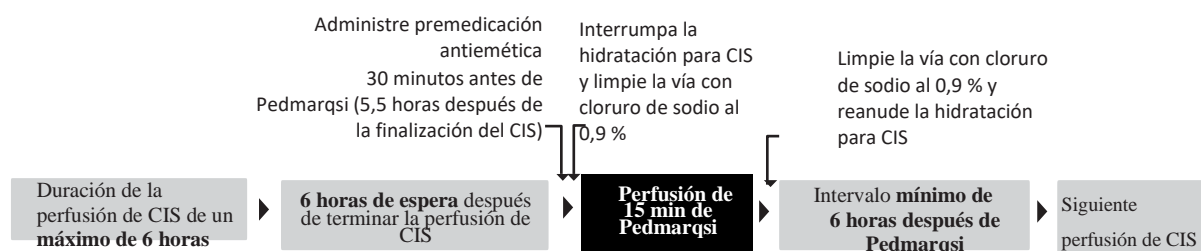
Utilice tiosulfato de sodio únicamente después de una perfusión de cisplatino que haya durado 6 horas o menos. No utilice tiosulfato de sodio si:

- La perfusión de cisplatino supera las 6 horas o
- Está prevista, en las 6 horas siguientes, una perfusión posterior de cisplatino.

Cuando el cisplatino se administra en días consecutivos, debe garantizarse un intervalo mínimo de 6 horas entre la perfusión de tiosulfato de sodio y la posterior perfusión de cisplatino.

Después del final de la perfusión de cisplatino:

- Administre un tratamiento antiemético intravenoso multiagente muy eficaz 30 minutos antes de la administración de tiosulfato de sodio, es decir, 5,5 horas después de la finalización de la perfusión de cisplatino (ver sección 4.4)
- Este medicamento es una solución para perfusión lista para usar
- Inspeccione visualmente el contenido del vial en busca de partículas y cambios de color antes de la administración
- Prepare la dosis necesaria de tiosulfato de sodio del vial en una jeringa o añádalos a una bolsa de perfusión estéril vacía
- Detenga el líquido de hidratación de cisplatino y limpie la vía con cloruro de sodio al 0,9 %
- Perfunda el tiosulfato de sodio durante 15 minutos (6 horas después de terminar la perfusión de cisplatino)
- Limpie la vía con cloruro sódico al 0,9 % y reanude la hidratación para el cisplatino inmediatamente después.



CIS = cisplatino

### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Neonatos menores de 1 mes debido al riesgo de hipernatremia (ver sección 4.4).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en estudios clínicos tras la administración de tiosulfato de sodio (ver sección 4.8). Los síntomas fueron erupción cutánea, taquicardia, escalofríos y disnea.

El tiosulfato de sodio puede contener una pequeña cantidad de sulfito de sodio. En raras ocasiones puede causar varias reacciones de hipersensibilidad y broncoespasmo. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en personas asmáticas que en personas no asmáticas.

Se debe disponer inmediatamente de antihistamínicos (por ejemplo, difenhidramina y corticoesteroides) para administrarlos en caso de reacción alérgica, según esté clínicamente indicado.

Si la hipersensibilidad es tal que el paciente debe continuar con el tiosulfato de sodio después de la siguiente administración de cisplatino, debe administrarse premedicación con antihistamínicos y corticoesteroides y se debe observar atentamente al paciente.

#### Desequilibrio electrolítico

Una dosis de 12,8 g/m<sup>2</sup> aporta una carga de sodio de 162 mmol/m<sup>2</sup>, una dosis de 9,6 g/m<sup>2</sup> aporta una carga de sodio de 121 mmol/m<sup>2</sup> y una dosis de 6,4 g/m<sup>2</sup> aporta una carga de sodio de 81 mmol/m<sup>2</sup>. Deben vigilarse rigurosamente el equilibrio electrolítico y la presión arterial y no se debe administrar el tiosulfato de sodio si el sodio sérico es superior a 145 mmol/litro al inicio antes de que se administre el tiosulfato de sodio en un ciclo de tratamiento.

Los pacientes menores de 1 mes de edad presentan una homeostasia del sodio menos desarrollada; por tanto, el tiosulfato de sodio está contraindicado en neonatos (ver sección 4.3).

También debe vigilarse la concentración sérica de magnesio, potasio y fosfato y, en caso necesario, se deben administrar suplementos, ya que la combinación de carga de líquidos en asociación con la quimioterapia basada en cisplatino y la administración de tiosulfato de sodio puede causar trastornos electrolíticos transitorios.

#### Náuseas y vómitos

Se pueden observar aumentos transitorios de la incidencia y la intensidad de las náuseas y los vómitos con la perfusión de tiosulfato de sodio, debido a la alta concentración de sodio administrada durante un corto periodo de tiempo (ver sección 4.8). Además de un antiemético profiláctico administrado

antes de la administración de cisplatino, deben administrarse antieméticos multiagente adicionales en los 30 minutos previos a la administración de tiosulfato de sodio. Las náuseas y los vómitos tienden a desaparecer poco después de que haya finalizado la perfusión de tiosulfato de sodio.

#### Insuficiencia renal

Se sabe que el tiosulfato de sodio se excreta esencialmente por el riñón (ver sección 5.2) y el riesgo de reacciones adversas del tiosulfato de sodio puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la quimioterapia con cisplatino se asocia a toxicidad renal, se debe vigilar la función renal y actuar con cautela, con una rigurosa vigilancia de los electrolitos si la tasa de filtración glomerular (TFG) desciende por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,25 mg/ml de ácido bórico como tampón. El ácido bórico puede afectar a la fertilidad cuando se administra de forma prolongada en dosis superiores a 0,2 mg/kg/día. Este medicamento se administra entre 6 y 30 veces de forma intermitente a lo largo de un período de 6 meses en combinación con quimioterapia con cisplatino. Junto con el ácido bórico procedente del agua potable, esto equivale a 0,17-0,22 mg/kg/día, dependiendo de la edad y el tamaño del menor.

Este medicamento contiene 23 mg de sodio por ml, equivalente al 1,15 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto. Esto también equivale al 1,15-2,1 % de la ingesta diaria segura de 1,1-2 g de sodio de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en menores de entre 1 y 17 años y equivale al 11,5 % de la ingesta diaria segura de la EFSA de 0,2 g en bebés de entre 7 y 11 meses. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes que siguen una dieta con control de sodio.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El tiosulfato de sodio únicamente se debe administrar como mínimo 6 horas después del final de la perfusión de cisplatino. No se debe administrar tiosulfato de sodio cuando el cisplatino se administra durante más de 6 horas o si está prevista una perfusión posterior de cisplatino dentro de un plazo de 6 horas (ver sección 4.2). El retraso en la administración evita posibles interferencias con la eficacia de la quimioterapia con cisplatino frente al tumor.

No se han realizado otros estudios de interacciones con medicamentos. Es poco probable que existan interacciones farmacocinéticas relevantes, ya que la administración de tiosulfato de sodio es infrecuente, solo en combinación con cisplatino y el tiosulfato de sodio se elimina rápidamente en las horas siguientes a la administración. El tiosulfato de sodio induce la CYP2B6 (ver sección 5.2).

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No existen datos o hay datos limitados relativos al uso de tiosulfato de sodio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad para la reproducción con la perfusión intravenosa de tiosulfato de sodio (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tiosulfato de sodio durante el embarazo.

El tiosulfato de sodio solo se administra con quimioterapia con cisplatino. No se utiliza cisplatino durante el embarazo a menos que el médico considere que el riesgo para una determinada paciente está clínicamente justificado. Se advierte a las pacientes que reciben cisplatino de la necesidad de utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante los 6 meses siguientes al mismo, ya que el cisplatino es embriotóxico y fetotóxico.

## Lactancia

Se desconoce si el tiosulfato de sodio o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede descartar un riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tiosulfato de sodio durante la lactancia.

El tiosulfato de sodio solo debe administrarse en combinación con quimioterapia de cisplatino, durante la cual la lactancia materna está contraindicada en mujeres.

## Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos del tiosulfato de sodio en la fertilidad. No hay suficiente información procedente de estudios en animales para evaluar los efectos de la perfusión intravenosa de tiosulfato de sodio sobre la fertilidad.

El tiosulfato de sodio solo se administra con quimioterapia con cisplatino. Se sabe que el tratamiento con cisplatino afecta negativamente a la fertilidad.

Este medicamento contiene 0,25 mg/ml de ácido bórico que puede afectar a la fertilidad cuando se administra de forma prolongada en dosis superiores a 0,2 mg/kg/día (ver sección 4.4).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia del tiosulfato de sodio sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia, con una frecuencia  $\geq 1$  casos por cada 10 pacientes, son vómitos (44 %), náuseas (23 %), hipopotasemia (21 %), hipernatremia (19 %), hipofosfatemia (18 %) e hipersensibilidad (11 %).

Se observó un caso grave de hipersensibilidad, que llevó a la interrupción, en uno de los ensayos clínicos (brazo de tratamiento SIOPEL 6).

#### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 que se presenta a continuación se ajusta a la clasificación por órganos y sistemas (SOC) y nivel de término preferente (PT) del MedDRA y a la frecuencia. Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10\,000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

**Tabla 2. Reacciones adversas en ensayos clínicos**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Muy frecuente (11 %)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	Muy frecuente (21 %)
	Hipernatremia	Muy frecuente (19 %)
	Hipofosfatemia	Muy frecuente (18 %)
	Acidosis metabólica	Frecuente (3 %)
	Hipocalcemia	Frecuente (7 %)
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente (2 %)

	Hipotensión	Frecuente (2 %)
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuente (44 %)
	Náuseas	Muy frecuente (23 %)

#### Descripción de algunas reacciones adversas

##### *Náuseas y vómitos*

La administración de tiosulfato de sodio se asocia a una elevada incidencia de náuseas y vómitos. Estas náuseas y vómitos tienden a desaparecer poco después de que haya finalizado la perfusión de tiosulfato de sodio (ver sección 4.4).

##### *Hipernatremia*

Una dosis de 12,8 g/m<sup>2</sup> aporta una carga de sodio de 162 mmol/m<sup>2</sup>, una dosis de 9,6 g/m<sup>2</sup> aporta una carga de sodio de 121 mmol/m<sup>2</sup> y una dosis de 6,4 g/m<sup>2</sup> aporta una carga de sodio de 81 mmol/m<sup>2</sup>. En los estudios clínicos, dosis de tiosulfato de sodio equivalentes a estas dieron lugar a un pequeño aumento transitorio de la concentración sérica de sodio, independiente de la edad, la superficie corporal, el peso corporal, la dosis diaria total de tiosulfato de sodio o el ciclo de cisplatino. La concentración de sodio vuelve a los valores iniciales en 18 horas o 24 horas después de la administración.

##### *Desequilibrio electrolítico*

La hipofosfatemia y la hipopotasemia son muy frecuentes tras el tratamiento con tiosulfato de sodio. Debe vigilarse con cautela el equilibrio electrolítico y la presión arterial (ver sección 4.4).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

Cabe esperar que las dosis excesivas de tiosulfato de sodio produzcan náuseas y vómitos intensos, así como desequilibrio electrolítico, cambios en la presión arterial y acidosis. El tratamiento de una sobredosis debe consistir en medidas generales de apoyo, con la administración de líquidos y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis de tiosulfato de sodio.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antídotos, código ATC: V03AB06

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de protección del tiosulfato de sodio frente a la ototoxicidad no se conoce del todo, pero puede consistir en el aumento de los niveles de antioxidantes endógenos, la inhibición del estrés oxidativo intracelular y la interacción directa entre el cisplatino y el grupo tiol en el tiosulfato de sodio para producir especies de platino inactivas.

La incubación simultánea de tiosulfato de sodio con cisplatino redujo la citotoxicidad *in vitro* del cisplatino en las células tumorales; el hecho de retrasar la adición de tiosulfato de sodio a estos cultivos impidió el efecto protector.

### Efectos farmacodinámicos

No se dispone de información farmacodinámica clínica más allá de la facilitada en la sección sobre el mecanismo de acción.

### Eficacia clínica y seguridad

Se estudió la eficacia del tiosulfato de sodio (TSS) en la prevención de la ototoxicidad inducida por cisplatino (CIS) en dos estudios multicéntricos en los que 112 pacientes pediátricos con distintos tipos de tumores sólidos recibieron tratamiento con TSS tras cada administración de CIS. Se ha establecido la seguridad con 1 a 5 dosis de tiosulfato de sodio por ciclo de quimioterapia, con regímenes que varían entre 1 dosis de CIS + TSS por ciclo a 5 dosis de CIS + TSS por ciclo.

#### *Estudio 1 (SIOPEL 6) – estudio pivotal*

El estudio 1 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad del TSS en la reducción de la ototoxicidad en niños que recibían quimioterapia con CIS para el hepatoblastoma de riesgo estándar (HB-RE). Podían participar los niños de entre 1 mes y 18 años de edad con diagnóstico reciente confirmado histológicamente de HB. Los niños fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir TSS después de cada dosis de CIS (CIS + TSS) o a recibir CIS solo.

El CIS se administró en forma de perfusión intravenosa de 6 horas. Se administraron cuatro ciclos de CIS antes de la cirugía y se administraron 2 ciclos adicionales después de la cirugía.

En el grupo de CIS + TSS, la perfusión intravenosa de TSS se administró durante 15 minutos, comenzando 6 horas después de terminar cada perfusión de CIS. Las dosis de TSS dependían del peso del niño de la siguiente manera: los niños >10 kg recibieron un equivalente de 12,8 g/m<sup>2</sup> de TSS, los niños ≥5 a ≤10 kg recibieron un equivalente de 9,6 g/m<sup>2</sup> de TSS y los niños <5 kg recibieron un equivalente de 6,4 g/m<sup>2</sup> de TSS.

Se incluyeron 129 niños y se aleatorizaron 114 niños en el estudio (61 pacientes en el grupo de CIS+TSS y 53 pacientes en el grupo de CIS solo). De los 114 pacientes aleatorizados, 5 pacientes se retiraron antes del tratamiento: 2 pacientes debido a la retirada del consentimiento parental, 2 pacientes debido a la reclasificación como HB de alto riesgo y 1 debido a que no cumplía los criterios de selección.

La pérdida de audición se definió como un grado de Brock ≥1 medido con evaluaciones audiológicas tras el final del tratamiento del estudio o a una edad mínima de 3,5 años cuando pudiera obtenerse un resultado fiable, lo que sucediera más tarde. La proporción de niños en el grupo CIS + TSS con pérdida de audición a la edad ≥3,5 años (20 niños [35,1 %]) fue aproximadamente la mitad en comparación con el grupo de CIS solo (35 niños [67,3 %]) (Tabla 3). También se evaluaron la supervivencia sin acontecimientos y la SG.



**Tabla 3. Resumen de la población de pacientes y pérdida de audición en el estudio 1**

	CIS solo	CIS + TSS
<b>Población de pacientes</b>		
N (población por intención de tratar)	52	57
Edad (años), mediana (min, máx)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (8,2)
Peso (kg) (media, DE)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (población tratada)	56	53
Número de ciclos de CIS (media, DE)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Dosis acumulada de CIS (mg/m <sup>2</sup> ) (media, DE)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Dosis acumulada de TSS (g/m <sup>2</sup> ) (media, DE)	--	85,149 (24,390)
<b>Pacientes que sufrieron pérdida de audición</b>		
N (población por intención de tratar)	52	57
Sí, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
No, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Riesgo Relativo (IC del 95 %)		0,521 (0,349, 0,778)
Valor de p		<0,001

El riesgo de sufrir pérdida de audición fue significativamente menor en el grupo de CIS + TSS que en el grupo de CIS solo, lo que corresponde a un riesgo clínicamente significativo un 48 % menor después del tratamiento con TSS.

Con una mediana de 4,27 años de seguimiento, el cociente de riesgos instantáneos entre los grupos de tratamiento en la supervivencia sin acontecimientos (SSA) fue ([CIS + TSS frente a CIS solo]: 0,96; IC del 95 %: 0,42, 2,23) y en la supervivencia global (SG) (cociente de riesgos instantáneos: 0,48; IC del 95 %: 0,09, 2,61).

#### *Estudio 2 (COG ACCL0431) – estudio de calidad de vida*

El estudio 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto para evaluar la eficacia y la seguridad del TSS en la prevención de la pérdida de audición en niños que recibieron quimioterapia con CIS para el tratamiento de tumores de células germinales recién diagnosticados (25,6 %), hepatoblastoma (5,6 %), meduloblastoma (20,8 %), neuroblastoma (20,8 %), osteosarcoma (23,2 %), teratoma/tumor rabdoide atípico (1,6 %), carcinoma de plexo coroideo (0,8 %) y astrocitoma anaplásico (0,8 %); o cualquier otra neoplasia maligna tratada con CIS; el 7,5 % habían recibido radiación craneal previa. Cumplieron los requisitos los niños de entre 1 año y 18 años de edad que tenían programado recibir una pauta posológica de quimioterapia que incluyera una dosis de CIS acumulada  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>, con dosis individuales de CIS que debían perfundirse durante un período  $\leq 6$  horas. Se aleatorizó a los niños en proporción 1:1 a recibir TSS 6 horas después de cada dosis de CIS (CIS+TSS) o quimioterapia que incluía CIS, sin TSS posterior (CIS en monoterapia).

El CIS se administró de acuerdo con los protocolos de tratamiento del cáncer específicos de los centros en uso en ese momento. Cuando se programaron varias dosis diarias de CIS, el protocolo estipuló un retraso mínimo de 10 horas entre una perfusión de TSS y el comienzo de la perfusión de CIS del día siguiente.

En el grupo de CIS + TSS, 10,2 g/m<sup>2</sup> de TSS se administraron mediante perfusión intravenosa durante 15 minutos, comenzando 6 horas después de la finalización de cada perfusión de CIS. Se incluyó una reducción de la dosis para los niños cuyo protocolo terapéutico administraba CIS por kg debido a su corta edad o a su bajo peso corporal, que fue de 341 mg/kg de TSS.

La variable principal fue la incidencia proporcional de pérdida de audición entre el grupo de CIS + TSS y el grupo de CIS solo, definido mediante la comparación de los criterios de la American Speech-Language Hearing Association (ASHA) evaluados al inicio y 4 semanas después del último ciclo de cisplatino. También se evaluaron la SSA, es decir, la presencia o ausencia de progresión tumoral, recidiva o desarrollo de neoplasias malignas posteriores, y la SG.

Se inscribieron 131 niños y se aleatorizaron 125 niños en el estudio (61 pacientes en el grupo de CIS+TSS y 64 pacientes en el grupo de CIS solo). De los 125 pacientes aleatorizados, 2 pacientes se retiraron antes del tratamiento: 1 paciente debido a la retirada del consentimiento parental y 1 debido a la decisión del investigador.

En los 104 pacientes que se sometieron a evaluaciones de la audición tanto basales como a las 4 semanas de seguimiento, la proporción de niños en el grupo de CIS + TSS con pérdida de audición (14 pacientes [28,6 %]) fue aproximadamente la mitad de la proporción en el grupo de CIS solo (31 pacientes [56,4 %]) (Tabla 4).

**Tabla 4. Resumen de la población de pacientes y pérdida de audición en el estudio 2**

	CIS solo	CIS + TSS
<b>Población de pacientes</b>		
N (población por intención de tratar)	64	61
Edad (años), mediana (min, máx)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (población por intención de tratar)	64	59
Peso (kg) (media, DE)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (población de seguridad)	64	59
Número de ciclos de CIS (media, DE)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Dosis acumulada de CIS (mg/m <sup>2</sup> ) (media, DE)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Dosis acumulada de TSS (g/m <sup>2</sup> ) (media, DE)	--	108,23 (80,24)
<b>Pacientes que sufrieron pérdida de audición</b>		
N (población de eficacia)	55	49
Sí, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
No, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Riesgo Relativo (IC del 95 %)		0,516 (0,318, 0,839)
Valor de p		0,0040

El riesgo de sufrir pérdida de audición fue significativamente menor en el grupo de CIS + TSS que en el grupo de CIS solo, lo que corresponde a un riesgo clínicamente significativo un 48 % menor después del tratamiento con TSS.

A una mediana de 5,33 años de seguimiento, la razón de riesgos instantáneos en la SSA entre grupos fue ([CIS + TSS frente a CIS solo]: 1,27; IC del 95 %: 0,73, 2,18;). Se observó una disparidad en la SG (cociente de riesgos instantáneos: 1,79; IC del 95 %: 0,86, 3,72). En los pacientes clasificados post-hoc con enfermedad localizada, el cociente de riesgos instantáneos entre los grupos en la SSA fue (1,02; IC del 95 %: 0,49, 2,15 y en la SG (cociente de riesgos instantáneos: 1,23; IC del 95 %: 0,41, 3,66)).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El tiosulfato de sodio no se absorbe bien tras su administración por vía oral y debe administrarse por vía intravenosa. Al final de una perfusión intravenosa de tiosulfato de sodio, la concentración plasmática del tiosulfato de sodio es máxima y disminuye rápidamente a partir de entonces, con una semivida terminal de aproximadamente 50 minutos. El retorno a los niveles previos a la dosis se produce entre 3 y 6 horas después de la perfusión. Más del 95 % de la excreción del tiosulfato de sodio en la orina se produce en las primeras 4 horas después de la administración. Por lo tanto, no hay acumulación plasmática cuando se administra tiosulfato de sodio durante 2 días consecutivos.

En niños y adultos, la concentración plasmática máxima de tiosulfato de sodio tras una perfusión de 15 minutos de una dosis equivalente a 12,8 g/m<sup>2</sup> fue de aproximadamente 13 mM. La concentración plasmática de tiosulfato cambian de forma proporcional a la dosis. La edad no pareció influir en la concentración plasmática máxima del tiosulfato de sodio ni en la disminución posterior. Un modelo

FC de poblaciones que incorporaba variables de crecimiento y maduración para la población pediátrica mostró que la concentración plasmática prevista de tiosulfato de sodio al final de la perfusión era constante en todos los niveles de dosis recomendados para los intervalos indicados de edad y peso corporal.

### Distribución

El tiosulfato de sodio no se une a las proteínas plasmáticas humanas. El tiosulfato de sodio es una sal inorgánica y los aniones de tiosulfato no atraviesan fácilmente las membranas. Por tanto, el volumen de distribución parece limitarse en gran medida a los espacios extracelulares y se estima en 0,23 l/kg en adultos. En animales, se ha observado que el tiosulfato de sodio se distribuye a la cóclea. La distribución a través de la barrera hematoencefálica o la placenta parece estar ausente o ser limitada. El tiosulfato es un compuesto endógeno con presencia ubicua en todas las células y órganos. Las concentraciones séricas endógenas de tiosulfato fueron de  $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$  en voluntarios adultos.

### Biotransformación

No se han determinado los metabolitos del tiosulfato de sodio como parte de los estudios clínicos. El tiosulfato es un producto intermedio endógeno del metabolismo de los aminoácidos que contienen azufre. El metabolismo del tiosulfato no afecta a las enzimas CYP; se metaboliza a través de tiosulfato azufre transferasa y de la tiosulfato reductasa a sulfito, que se oxida rápidamente a sulfato.

### Eliminación

El tiosulfato de sodio (tiosulfato) se excreta por filtración glomerular. Tras la administración, los niveles de tiosulfato en la orina son elevados, y aproximadamente la mitad de la dosis de tiosulfato de sodio se recupera inalterada en la orina, excretándose casi toda en las primeras 4 horas después de la administración. El aclaramiento renal del tiosulfato ofreció resultados comparables al aclaramiento de inulina como medida de la TFG.

La excreción de tiosulfato de producción endógena en la bilis fue muy baja y no aumentó tras la administración de tiosulfato de sodio. No se han realizado estudios de balance de masa, pero se espera que el aclaramiento no renal dé lugar principalmente a la excreción renal de sulfatos. Una pequeña parte del azufre sulfano del tiosulfato de sodio puede convertirse en parte del metabolismo del azufre celular endógeno.

### Insuficiencia renal

En los pacientes en hemodiálisis, el aclaramiento total del tiosulfato de sodio fue de  $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$  (sin diálisis) en comparación con  $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$  en voluntarios sanos. Este aclaramiento fue esencialmente similar al aclaramiento no renal observado en voluntarios sanos ( $1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$ ). En ausencia de filtración glomerular en pacientes en hemodiálisis, esto solo produjo un incremento aproximado del 25% en los niveles plasmáticos máximos de tiosulfato y casi un aumento del doble en la exposición total. La concentración plasmática de tiosulfato se considera el parámetro más importante asociado a la eficacia del producto. Además, las reacciones adversas más frecuentes se consideran relacionadas con la carga de sodio con la administración de tiosulfato de sodio y desequilibrios electrolíticos concurrentes (ver sección 4.4). Los estudios no clínicos indicaron que los efectos agudos limitantes de la dosis estaban relacionados con la ingesta de sodio. El tiosulfato de sodio solo se administra con quimioterapia con cisplatino. El cisplatino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente y, por lo tanto, en ausencia de la administración de cisplatino, no se administraría tiosulfato de sodio.

### Insuficiencia hepática

No se dispone de información sobre el uso de tiosulfato de sodio en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, la actividad de la tiosulfato azufre transferasa/reductasa es ubicua, e incluye tejidos como los glóbulos rojos, el hígado, el riñón, el intestino, el músculo y el cerebro. Por lo tanto,

es probable que los cambios en la farmacocinética del tiosulfato en los pacientes con insuficiencia hepática sean limitados y carezcan de importancia clínica.

#### Estudios de interacciones

El tiosulfato de sodio no se une a las proteínas plasmáticas humanas. Las propiedades químicas del tiosulfato de sodio, junto con las observaciones de que el tiosulfato de sodio no se distribuye fácilmente por las barreras de membrana y se excreta por filtración glomerular, hacen improbable la interacción con los transportadores de membrana de fármacos.

#### *Estudios in vitro*

#### Enzimas del citocromo P450

El tiosulfato de sodio es un inductor de CYP2B6 pero no de CYP1A2 o CYP3A4. El tiosulfato de sodio no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Genotoxicidad

El tiosulfato de sodio no fue genotóxico en un ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* (prueba de Ames) con o sin activación metabólica y no fue clastogénico en un ensayo *in vitro* con células de mamífero (intercambio de cromátidas hermanas) con linfocitos humanos periféricos.

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la potencial carcinogenicidad del tiosulfato de sodio.

#### Alteraciones de la fertilidad

No hay suficiente información procedente de estudios en animales para evaluar los efectos de la perfusión intravenosa de tiosulfato de sodio sobre la fertilidad.

#### Toxicidad para el desarrollo

No se dispone de suficiente información procedente de estudios con animales para evaluar los riesgos para el desarrollo con la perfusión intravenosa de tiosulfato de sodio.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido bórico

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar de inmediato después de la apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 °C y 8 °C.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente controlada para el producto conservado en bolsas intravenosas de cloruro de polivinilo, acetato de vinilo etileno y poliolefina.

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio transparente de tipo I, de 100 ml, sellados con un tapón de goma de butilo clorado y un precinto abatible de aluminio. Cada vial contiene 100 ml de solución para perfusión.

Los viales se suministran en cajas de 1 vial.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Este medicamento es una solución para perfusión estéril y lista para usar.

Cada vial está destinado a un solo uso, y toda solución no utilizada debe desecharse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1734/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 Mayo 2023

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pedmarqsi 80 mg/ml solución para perfusión  
tiosulfato de sodio

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial de 100 ml contiene 8 g de tiosulfato de sodio.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido bórico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión

1 vial  
8 g/100 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa. Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Pedmarqsi no debe utilizarse en neonatos menores de 1 mes.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1734/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO****VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pedmarqsi 80 mg/ml solución para perfusión  
tiosulfato de sodio

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial de 100 ml contiene 8 g de tiosulfato de sodio.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: ácido bórico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio  
Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión

1 vial  
8 g/100 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa. Para un solo uso.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Pedmarqsi no debe utilizarse en neonatos menores de 1 mes.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1734/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Pedmarqsi 80 mg/ml solución para perfusión** tiosulfato de sodio

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Pedmarqsi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a empiece a recibir Pedmarqsi
3. Cómo se administra Pedmarqsi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pedmarqsi
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Pedmarqsi y para qué se utiliza**

Pedmarqsi contiene el principio activo tiosulfato de sodio.

Pedmarqsi se utiliza para reducir el riesgo de pérdida de audición por cisplatino, que es un medicamento contra el cáncer. Se administra a niños y adolescentes de entre 1 mes y 18 años que están siendo tratados con cisplatino por tumores sólidos que no se han extendido a otras zonas del organismo.

#### **2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo/a empiece a recibir Pedmarqsi**

##### **No administrar Pedmarqsi**

si el niño es:

- alérgico al tiosulfato de sodio o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- un bebé menor de 1 mes de edad

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o enfermero antes de que usted o su hijo/a reciba Pedmarqsi si el niño:

- ha tenido síntomas de reacciones alérgicas, como erupción cutánea, latidos cardíacos acelerados, urticaria o dificultad para respirar tras una dosis previa de tiosulfato de sodio
- tiene una alergia conocida a sustancias químicas llamadas sulfitos, lo que puede significar que usted o el niño tienen más probabilidades de tener una reacción alérgica a este medicamento.
- tiene una función renal deficiente o una enfermedad renal grave
- necesita una dieta baja en sal debido a otra enfermedad

##### **Otros medicamentos y Pedmarqsi**

Informe a su médico o enfermero si usted o su hijo/a está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

## **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento

Este medicamento no debe administrarse si usted o su hija está embarazada (o pudiera estar embarazada) o si está dando el pecho. Este medicamento solo se administra después de la quimioterapia con cisplatino y el cisplatino puede dañar a su bebé. Consulte a su médico si es necesario utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante 6 meses después del mismo.

### **Pedmarqsi contiene ácido bórico**

Este medicamento contiene ácido bórico que puede afectar a la fertilidad cuando se administra de forma prolongada.

### **Pedmarqsi contiene sodio**

Este medicamento contiene 23 mg de sodio (principal componente de la sal de cocina/de mesa) en cada ml. Esto equivale al 1-2 % de la ingesta alimentaria segura de sodio en niños de 1 a 17 años y al 12 % en bebés de 7 a 11 meses.

## **3. Cómo se administra Pedmarqsi**

Antes de que usted o su hijo/a reciba este medicamento, se le administrarán medicamentos contra las náuseas para ayudar a prevenir los vómitos.

Este medicamento es una solución que un médico o enfermero administra mediante perfusión (gota a gota) en una vena. Esto suele hacerse a través de un tubo insertado en una vena en el tórax, conocido como vía central. La perfusión se administra durante 15 minutos. El tratamiento se inicia 6 horas después de la finalización de la dosis de cisplatino.

La dosis de este medicamento se calcula en función de su tamaño (superficie corporal) en  $m^2$ , que se calcula a partir de la estatura y el peso.

La dosis recomendada para quienes pesen 10 kg o más es de 12,8 g por  $m^2$ .

La dosis recomendada para quienes pesen entre 10 kg y 5 kg es de 9,6 g por  $m^2$ .

La dosis recomendada para quienes pesen menos de 5 kg es de 6,4 g por  $m^2$ .

Su médico determinará la dosis que sea adecuada para usted o para su hijo.

### **Si usted o su hijo reciben más Pedmarqsi de lo que debe**

Debido a que la dosis la calculan y la controlan los profesionales sanitarios, es poco probable que usted o su hijo reciban la cantidad incorrecta. En caso de sobredosis, usted o su hijo pueden sufrir náuseas, vómitos, cambios en la concentración de sodio, fosfato o potasio en la sangre, cambios en la presión arterial o acidez de la sangre (acidosis metabólica) que pueden causar náuseas, vómitos, somnolencia y dificultad para respirar. Su médico podría darle a usted o a su hijo tratamiento sintomático para estos efectos adversos.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos graves**



Si usted o su hijo presenta una reacción alérgica grave a este medicamento con síntomas como erupción cutánea, opresión en el pecho, sibilancias, dificultad para respirar o sensación de frío, debe informar inmediatamente a su médico o enfermero.

### **Otros efectos adversos**

Los otros efectos adversos observados con este medicamento suelen ser leves. Los efectos adversos que usted o su hijo pueden sufrir son:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Malestar (náuseas)
- Vómitos
- Reducción del nivel de fosfato o potasio que se observa en los análisis de sangre
- Aumento del nivel de sodio que se observa en los análisis de sangre

**Frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas)

- Aumento o disminución de la presión arterial
- Reducción del nivel de calcio que se observa en los análisis de sangre
- Acidez de la sangre (acidosis metabólica) que puede causar náuseas, vómitos, somnolencia y dificultad para respirar

### **Comunicación de efectos adversos**

Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Pedmarqsi**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Pedmarqsi**

- El principio activo es tiosulfato de sodio, en forma anhidra. Cada vial de 100 ml contiene 8 g de tiosulfato de sodio.
- Los demás componentes son:
  - ácido bórico (0,25 mg/ml)
  - agua para preparaciones inyectables
  - ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para el ajuste del pH (ver sección 2; Pedmarqsi contiene sodio).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Este medicamento es una solución para perfusión.

Este medicamento es una solución estéril clara e incolora suministrada en viales de vidrio claros sellados con un tapón de goma y un sobresellado abatible de aluminio. Cada caja contiene un vial.

#### **Titular de la autorización de comercialización y Responsable de la fabricación**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Países Bajos

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** MM/AAAA

#### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

#### **Posología y forma de administración**

##### *Tiempo de administración en relación con el cisplatino*

El momento de la administración de tiosulfato de sodio en relación con la quimioterapia con cisplatino es crítico.

Si se administra tiosulfato de sodio:

- en menos de 6 horas después del final de la perfusión de cisplatino: puede reducir la eficacia del cisplatino contra el tumor
- transcurridas más de 6 horas después del final de la perfusión de cisplatino: puede no ser eficaz para prevenir la ototoxicidad.

Utilice tiosulfato de sodio únicamente después de una perfusión de cisplatino que haya durado 6 horas o menos. No utilice tiosulfato de sodio si:

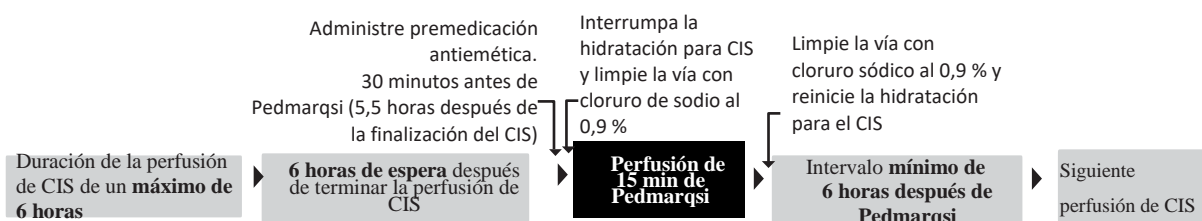
- la perfusión de cisplatino supera las 6 horas o
- está prevista, en las 6 horas siguientes, una perfusión posterior de cisplatino.

Cuando el cisplatino se administra en días consecutivos, debe garantizarse un intervalo mínimo de 6 horas entre la perfusión de tiosulfato de sodio y la posterior perfusión de cisplatino.

Después del final de la perfusión de cisplatino:

- Administre un tratamiento antiemético intravenoso multiagente muy eficaz 30 minutos antes de la administración de tiosulfato de sodio, es decir, 5,5 horas después de la finalización de la perfusión de cisplatino (ver sección 4.4)
- Este medicamento es una solución para perfusión lista para usar
- Inspeccione de forma visual el contenido del vial para detectar partículas o un cambio de la coloración antes de su administración.
- Prepare la dosis requerida de tiosulfato de sodio en una jeringa o añádalos a una bolsa de perfusión estéril vacía
- Detenga el líquido de hidratación de cisplatino y limpie la vía con cloruro de sodio al 0,9 %
- Perfunda el tiosulfato de sodio durante 15 minutos (6 horas después de terminar la perfusión de cisplatino)

- Limpie la vía con cloruro sódico al 0,9 % y reanude la hidratación para el cisplatino inmediatamente después.



CIS = cisplatino

Consulte el apartado «*Tiempo de administración en relación con el cisplatino*» para obtener información crucial sobre el momento de la administración de tiosulfato de sodio.

Este medicamento se presenta en un vial de un solo uso que contiene 8 g en una concentración de 80 mg/ml. La dosis recomendada de tiosulfato de sodio para la prevención de la ototoxicidad inducida por cisplatino se basa en el peso y se normaliza en función de la superficie corporal según la tabla siguiente:

#### Dosis recomendada de tiosulfato de sodio para perfusión intravenosa

Peso corporal	Dosis	Volumen
>10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5 a 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 ml/m <sup>2</sup>
<5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 ml/m <sup>2</sup>

#### Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Este medicamento está destinado para un solo uso. La eliminación de las partes no utilizadas de la solución se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente controlada para el producto conservado en bolsas intravenosas de cloruro de polivinilo, acetato de vinilo etileno y poliolefina.

Desde un punto de vista microbiano, el producto se debe usar de inmediato después de la apertura. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas entre 2 °C - 8 °C.