

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pedmarqsi 80 mg/ml, solution pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 100 ml contient 8 g de thiosulfate de sodium sous forme de sel anhydre.

Chaque ml de solution pour perfusion contient 80 mg de thiosulfate de sodium.

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque ml de solution pour perfusion contient 0,25 mg d'acide borique et 23 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

La solution pour perfusion est une solution claire et incolore, essentiellement exempte de particules, avec un pH de 7,7 à 9,0 et une osmolalité de 980 à 1200 mOsm/kg.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Pedmarqsi est indiqué pour la prévention de l'ototoxicité induite par la chimiothérapie à base de cisplatine chez les patients âgés de 1 mois à 18 ans atteints de tumeurs solides localisées et non métastatiques.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Pedmarqsi est réservé uniquement à un usage hospitalier, sous la surveillance d'un médecin dûment qualifié.

#### Posologie

La dose recommandée de thiosulfate de sodium pour la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine est basée sur le poids et normalisée à la surface corporelle selon le tableau ci-dessous :

**Tableau 1. Dose recommandée de thiosulfate de sodium pour perfusion intraveineuse**

| Poids corporel | Dose                  | Volume                |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| > 10 kg        | 12,8 g/m <sup>2</sup> | 160 ml/m <sup>2</sup> |
| 5 à 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>  |

Le thiosulfate de sodium doit être administré par perfusion intraveineuse de 15 minutes, 6 heures après la fin de chaque administration de cisplatine, lorsque la perfusion de cisplatine ne dépasse pas 6 heures (voir la Section Mode d'administration).

Un traitement préalable par antiémétiques est recommandé pour réduire l'incidence des nausées et des vomissements (voir rubrique 4.4).

## Populations particulières

### *Nouveau-nés prématurés et nés à terme, de la naissance à l'âge de moins d'un mois*

Le thiosulfate de sodium est contre-indiqué chez les nouveau-nés prématurés et nés à terme, de la naissance jusqu'à l'âge de moins d'un mois (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). En raison de la teneur en sodium du thiosulfate de sodium, il existe un risque accru d'effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

## Mode d'administration

Voie intraveineuse.

En raison de la nature hypertonique de la formulation, il est recommandé une administration par une veine centrale.

Le thiosulfate de sodium est administré par perfusion d'une durée de 15 minutes.

Chaque flacon est à usage unique.

### *Temps d'administration par rapport au cisplatine*

Le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique.

Si le thiosulfate de sodium est administré :

- moins de 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine: il peut réduire l'efficacité du cisplatine contre la tumeur;
- plus de 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine: il peut ne pas être efficace pour prévenir l'ototoxicité.

N'utilisez le thiosulfate de sodium qu'après une perfusion de cisplatine d'une durée de 6 heures ou moins. Ne pas utiliser le thiosulfate de sodium si :

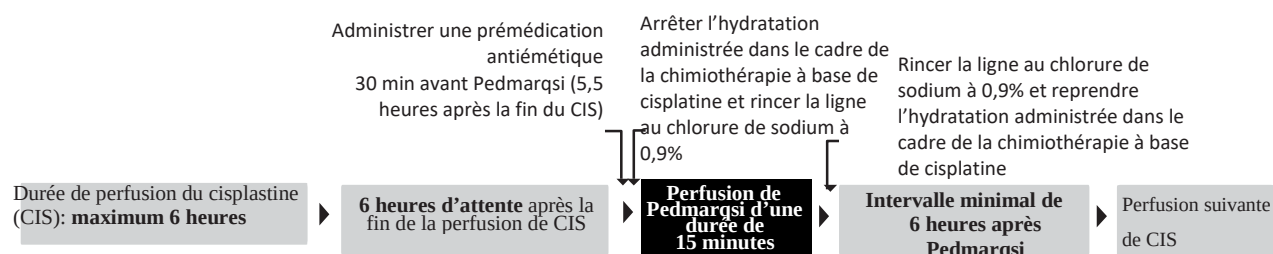
- la perfusion de cisplatine dure plus de 6 heures, ou
- une nouvelle perfusion de cisplatine est prévue dans les 6 heures.

Lorsque le cisplatine est administré pendant plusieurs jours consécutifs, assurez-vous d'observer un intervalle d'au moins 6 heures après la perfusion de thiosulfate de sodium avant d'administrer une nouvelle perfusion de cisplatine.

Après la fin de la perfusion de cisplatine :

- administrer un traitement antiémétique intraveineux multi-agents très efficace 30 minutes avant l'administration du thiosulfate de sodium, soit 5,5 heures après la fin de la perfusion de cisplatine (voir rubrique 4.4);
- ce médicament est une solution pour perfusion prête à l'emploi;
- inspecter visuellement le contenu du ou des flacons afin de détecter la présence de particules ou toute décoloration avant l'administration ;
- préparer la dose requise de thiosulfate de sodium à partir du (ou des) flacon(s), dans une seringue ou une poche de perfusion stérile et vide;
- arrêter le liquide d'hydratation administré dans le cadre de la chimiothérapie à base de cisplatine et rincer la ligne de perfusion au chlorure de sodium à 0,9%;

- perfuser le thiosulfate de sodium sur une période de 15 minutes (6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine);
- rincer la ligne de perfusion au chlorure de sodium à 0,9% et reprendre l'administration du liquide d'hydratation administré dans le cadre de la chimiothérapie à base de cisplatine immédiatement après.



CIS = cisplatine

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Nouveau-nés de moins de 1 mois, en raison du risque d'hyponatrémie (voir rubrique 4.4).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées dans des études cliniques après l'administration de thiosulfate de sodium (voir rubrique 4.8). Les symptômes comprenaient des éruptions cutanées, des tachycardies, des frissons et des dyspnées.

Le thiosulfate de sodium peut contenir des traces de sulfite de sodium. Dans de rares cas, il peut provoquer diverses réactions d'hypersensibilité et des bronchospasmes. La sensibilité aux sulfites s'observe plus fréquemment chez les personnes asthmatiques que chez les personnes non asthmatiques.

Des antihistaminiques (par exemple, diphenhydramine) et des stéroïdes doivent être immédiatement disponibles pour être administrés en cas de réaction allergique, selon l'indication clinique.

Si la réaction d'hypersensibilité permet la poursuite de l'administration de thiosulfate de sodium, après l'administration suivante de cisplatine, une prémédication par antihistaminiques et stéroïdes devra être administrée et le patient devra être surveillé attentivement.

#### Déséquilibre électrolytique

Une dose de 12,8 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 162 mmol/m<sup>2</sup>, une dose de 9,6 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 121 mmol/m<sup>2</sup> et une dose de 6,4 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 81 mmol/m<sup>2</sup>. L'équilibre électrolytique et la pression artérielle doivent être attentivement surveillés. Le thiosulfate de sodium ne doit pas être administré si, avant son administration au cours d'un cycle de traitement, le sodium sérique est >145 mmol/l.

Chez les patients âgés de moins d'un mois, l'homéostasie sodique est moins développée ; par conséquent, le thiosulfate de sodium est contre-indiqué chez les nouveau-nés (voir rubrique 4.3).

Les taux sériques de magnésium, de potassium et de phosphate doivent également être surveillés et une supplémentation doit être administrée si nécessaire, étant donné que l'association d'une charge

hydrique à une chimiothérapie à base de cisplatine et à l'administration de thiosulfate de sodium peut provoquer des troubles électrolytiques transitoires.

#### Nausées et vomissements

En raison de l'administration de quantités élevées de sodium sur une courte période avec la perfusion de thiosulfate de sodium, des augmentations transitoires de l'incidence et de la sévérité des nausées et des vomissements peuvent être observées (voir rubrique 4.8). En plus de l'administration d'antiémétiques à visée prophylactique avant le cisplatine, des antiémétiques multi-agents supplémentaires doivent être administrés dans les 30 minutes précédant la perfusion de thiosulfate de sodium. En général, les nausées et les vomissements s'arrêtent peu de temps après la fin de la perfusion de thiosulfate de sodium.

#### Insuffisance rénale

Le thiosulfate de sodium est connu pour être éliminé en grande partie par les reins (voir rubrique 5.2), et le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que la chimiothérapie à base de cisplatine est associée à une toxicité rénale, la fonction rénale doit être surveillée ; il convient d'être prudent et de surveiller étroitement le bilan électrolytique si le débit de filtration glomérulaire (DFG) est  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,25 mg/ml d'acide borique comme tampon. L'acide borique peut affecter la fertilité lorsqu'il est administré de manière chronique à des doses supérieures à 0,2 mg/kg/jour. Ce médicament est administré entre 6 et 30 fois par intermittence sur une période de 6 mois, en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine, ce qui, ajouté à l'acide borique provenant de l'eau de boisson, représente une dose de 0,17-0,22 mg/kg/jour en fonction de l'âge et de la taille de l'enfant.

Ce médicament contient 23 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 1,15% de l'apport quotidien maximal de 2 g de sodium par adulte recommandé par l'OMS. Cette dose de sodium équivaut également à 1,15-2,1% de la dose journalière sûre de 1,1-2 g de sodium établi par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) pour les enfants âgés de 1 à 17 ans, et à 11,5 % de la dose journalière sûre établie par l'EFSA de 0,2 g chez les bébés âgés de 7 à 11 mois. Il convient d'en tenir compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le thiosulfate de sodium doit exclusivement être administré au moins 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine. Le thiosulfate de sodium ne doit pas être administré lorsque le cisplatine est perfusé pendant plus de 6 heures ou si une nouvelle perfusion de cisplatine est prévue dans les 6 heures (voir rubrique 4.2). Cet intervalle entre les administrations permet de prévenir les interférences potentielles avec l'efficacité de la chimiothérapie à base de cisplatine contre la tumeur.

Aucune autre étude d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. L'existence d'interactions pharmacocinétiques pertinentes est peu probable, car l'administration du thiosulfate de sodium est peu fréquente et s'opère uniquement en association avec du cisplatine ; en outre, le thiosulfate de sodium est rapidement éliminé, dans les heures qui suivent l'administration. Le thiosulfate de sodium est un inducteur potentiel du CYP2B6 (voir rubrique 5.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du thiosulfate de sodium chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur la reprotoxicité du thiosulfate

de sodium administré par perfusion intraveineuse (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de thiosulfate de sodium pendant la grossesse.

Le thiosulfate de sodium est uniquement destiné à être administré en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine. Le cisplatine n'est pas utilisé pendant la grossesse, sauf si le médecin considère au cas par cas que le risque qu'il entraîne est cliniquement justifié. Les patients traités par cisplatine sont avertis de la nécessité d'utiliser une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et de la poursuivre pendant 6 mois après la fin du traitement, compte tenu de son caractère embryotoxique et fétotoxique.

#### Allaitement

On ignore si le thiosulfate de sodium et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser le thiosulfate de sodium pendant l'allaitement.

Le thiosulfate de sodium est uniquement destiné à être administré en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine, pendant laquelle l'allaitement est contre-indiqué.

#### Fertilité

Il n'y a pas de données cliniques disponibles concernant les effets du thiosulfate de sodium sur la fertilité. Les informations provenant d'études menées chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer les effets du thiosulfate de sodium administré en perfusion intraveineuse sur la fertilité.

Le thiosulfate de sodium est uniquement destiné à être administré en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine. Le traitement par cisplatine est connu pour avoir des effets négatifs sur la fertilité.

Ce médicament contient 0,25 mg/ml d'acide borique qui peut affecter la fertilité lorsqu'il est administré de façon chronique à des doses supérieures à 0,2 mg/kg/jour (voir rubrique 4.4).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le thiosulfate de sodium n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, avec une fréquence  $\geq 1$  cas pour 10 patients, sont les suivants: vomissements (44%), nausées (23%), hypokaliémie (21 %), hypernatrémie (19%), hypophosphatémie (18%) et hypersensibilité (11 %).

Un cas grave d'hypersensibilité ayant conduit à l'arrêt du traitement a été observé dans l'un des essais cliniques ( Du groupe de patients traités dans l'étude SIOPEL 6).

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 2 présenté ci-dessous est conforme à la classification MedDRA en terme de systèmes d'organes (classe de systèmes d'organes et termes préférentiels) et en terme de fréquence. Les fréquences ont été évaluées conformément à la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ); très rare ( $< 1/10\ 000$ ); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

**Tableau 2. Effets indésirables issus des études cliniques**

| Classe de systèmes d'organes               | Effet indésirable   | Fréquence           |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Affections du système immunitaire          | Hypersensibilité    | Très fréquent (11%) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Hypokaliémie        | Très fréquent (21%) |
|                                            | Hypernatrémie       | Très fréquent (19%) |
|                                            | Hypophosphatémie    | Très fréquent (18%) |
|                                            | Acidose métabolique | Fréquent (3%)       |
|                                            | Hypocalcémie        | Fréquent (7%)       |
| Affections vasculaires                     | Hypertension        | Fréquent (2%)       |
|                                            | Hypotension         | Fréquent (2%)       |
| Affections gastro-intestinales             | Vomissements        | Très fréquent (44%) |
|                                            | Nausées             | Très fréquent (23%) |

Description de certains effets indésirables*Nausées et vomissements*

L'administration de thiosulfate de sodium est associée à une incidence élevée de nausées et de vomissements. En général, ces nausées et vomissements s'arrêtent peu de temps après la fin de la perfusion de thiosulfate de sodium (voir rubrique 4.4).

*Hypernatrémie*

Une dose de 12,8 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 162 mmol/m<sup>2</sup>, une dose de 9,6 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 121 mmol/m<sup>2</sup> et une dose de 6,4 g/m<sup>2</sup> entraîne une charge de sodium de 81 mmol/m<sup>2</sup>. Dans les études cliniques, des doses de thiosulfate de sodium équivalentes à ces dernières ont entraîné une augmentation légère et transitoire des taux sériques de sodium, indépendamment de l'âge, de la surface corporelle, du poids corporel, de la dose quotidienne totale de thiosulfate de sodium ou du cycle de cisplatine. Les taux de sodium reviennent à leur valeur de référence 18 ou 24 heures après l'administration.

*Déséquilibre électrolytique*

L'hypophosphatémie et l'hypokaliémie sont très fréquentes après le traitement par thiosulfate de sodium. L'équilibre électrolytique et la tension artérielle doivent être attentivement surveillés (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

**4.9 Surdosage**

À des doses excessives, le thiosulfate de sodium est susceptible d'entraîner des nausées et vomissements sévères ainsi qu'un déséquilibre électrolytique, des modifications de la pression artérielle et une acidose. Le traitement du surdosage doit consister en une prise en charge générale avec administration de liquides et observation de l'état clinique du patient. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par thiosulfate de sodium.

**5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidotes, code ATC: V03AB06

### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du thiosulfate de sodium pour protéger contre l'ototoxicité n'est pas entièrement connu, mais peut inclure l'augmentation des taux d'antioxydants endogènes, l'inhibition du stress oxydatif intracellulaire et une interaction directe entre le cisplatine et le groupe thiol du thiosulfate de sodium pour produire des espèces de platine inactives.

L'incubation concomitante de thiosulfate de sodium et de cisplatine a réduit la cytotoxicité *in vitro* du cisplatine sur les cellules tumorales ; le fait de retarder l'ajout de thiosulfate de sodium à ces cultures a empêché l'effet protecteur.

### Effets pharmacodynamiques

Aucune information pharmacodynamique clinique n'est disponible au-delà de ce qui est mentionné dans la rubrique « Mécanisme d'action ».

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du thiosulfate de sodium (TSS) dans la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine (CIS) a été étudiée dans le cadre de deux études multicentriques, dans lesquelles 112 patients pédiatriques atteints de différents types de tumeurs solides ont été traités par TSS après chaque administration de CIS. La sécurité a été déterminée pour 1 à 5 doses de thiosulfate de sodium par cycle de chimiothérapie, les schémas posologiques variant de 1 dose de CIS + TSS par cycle à 5 doses de CIS + TSS par cycle.

#### *Étude 1 (SIOPEL 6) — Étude pivotale*

L'étude 1 était une étude multicentrique en ouvert, randomisée et contrôlée, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du TSS dans la réduction de l'ototoxicité chez les enfants recevant une chimiothérapie à base de CIS pour le traitement de l'hépatoblastome à risque standard (HB-RS). Les enfants âgés de 1 mois à 18 ans présentant un HB nouvellement diagnostiqué et histologiquement confirmé étaient éligibles. Les enfants ont été randomisés selon un rapport de 1:1 soit dans un groupe traité par TSS après chaque dose de CIS (CIS+TSS), soit dans un groupe traité par CIS seul.

Le CIS était administré sous la forme d'une perfusion intraveineuse d'une durée de 6 heures. Quatre cycles de CIS ont été administrés avant l'intervention chirurgicale et deux cycles supplémentaires ont été administrés après l'intervention chirurgicale.

Dans le groupe CIS+TSS, la perfusion intraveineuse de TSS était administrée en 15 minutes, en commençant 6 heures après la fin de chaque perfusion de CIS. La dose de TSS dépendait du poids de l'enfant: les enfants de plus de 10 kg recevaient l'équivalent de 12,8 g/m<sup>2</sup> de TSS, les enfants de 5 à 10 kg recevaient l'équivalent de 9,6 g/m<sup>2</sup> de TSS et les enfants de moins de 5 kg recevaient l'équivalent de 6,4 g/m<sup>2</sup> de TSS.

Au total, 129 enfants ont été recrutés et 114 enfants ont été randomisés dans l'étude (61 patients dans le groupe CIS+TSS et 53 patients dans le groupe CIS seul). Parmi les 114 patients randomisés, 5 patients se sont retirés avant de recevoir le traitement : 2 en raison du retrait du consentement parental, 2 en raison d'une reclassification en HB à haut risque et 1 en raison d'une inéligibilité.

La perte auditive a été définie comme un grade de Brock  $\geq 1$  mesuré à l'aide d'évaluations audiologiques après la fin du traitement de l'étude ou à un âge d'au moins 3,5 ans, lorsqu'un résultat fiable a pu être obtenu, la date la plus tardive étant retenue. Dans le groupe CIS+TSS, environ deux fois moins d'enfants ont présenté une perte d'audition à l'âge  $\geq 3,5$  ans (20 enfants [35,1%]) que dans



le groupe CIS seul (35 enfants [67,3%]) (Tableau 3). La survie sans événement et la SG ont également été évaluées.

**Tableau 3: Récapitulatif de la population de patients et de la perte auditive constatée dans l'étude 1**

|                                                        | CIS seul         | CIS+TSS              |
|--------------------------------------------------------|------------------|----------------------|
| <b>Population de patients</b>                          |                  |                      |
| N (population en intention de traiter)                 | 52               | 57                   |
| Âge (années), médiane (min, max)                       | 1,1 (0,3; 5,9)   | 1,1 (0,1; 8,2)       |
| Poids (kg) (moyenne, SD)                               | 10,25 (3,26)     | 10,23 (3,76)         |
| N (population traitée)                                 | 56               | 53                   |
| Nombre de cycles de CIS (moyenne, SD)                  | 5,8 (1,0)        | 5,9 (0,6)            |
| Dose de CIS cumulée (mg/m <sup>2</sup> ) (moyenne, SD) | 362,851 (98,871) | 363,860 (96,607)     |
| Dose de TSS cumulée (g/m <sup>2</sup> ) (moyenne, SD)  | --               | 85,149 (24,390)      |
| <b>Patients ayant présenté une perte auditive</b>      |                  |                      |
| N (population en intention de traiter)                 | 52               | 57                   |
| Oui, n (%)                                             | 35 (67,3)        | 20 (35,1)            |
| Non, n (%)                                             | 17 (32,7)        | 37 (64,9)            |
| Risque relatif (IC à 95%)                              |                  | 0,521 (0,349; 0,778) |
| Valeur p                                               |                  | <0,001               |

Le risque de perte auditive était statistiquement nettement inférieur dans le groupe CIS+TSS que dans le groupe CIS seul, ce qui correspond à une réduction du risque cliniquement significatif de 48% après traitement par TSS.

Avec une médiane de suivi de 4,27 années, le hazard ratio entre les groupes de traitement en ce qui concerne la survie sans événement (SSE) était de : [(CIS+TSS par rapport à CIS seul): 0,96; IC à 95%: 0,42, 2,23] et en ce qui concerne la survie globale (SG): (hazard ratio: 0,48; IC à 95%: 0,09, 2,61).

#### *Étude 2 (COG ACCL0431) – étude supportive*

L'étude 2 était une étude multicentrique en ouvert, randomisée et contrôlée, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du TSS dans la prévention de la perte auditive chez les enfants recevant une chimiothérapie à base de CIS pour le traitement de tumeurs nouvellement diagnostiquées : tumeurs germinales (25,6%), hépatoblastomes (5,6%), médulloblastomes (20,8%), neuroblastomes (20,8%), ostéosarcomes (23,2%), tumeurs teratoïde/rhabdoïde atypiques (1,6%), carcinomes du plexus choroïde (0,8%), d'astrocytomes anaplasiques (0,8 %) ou de toute autre tumeur maligne traitée par CIS; 7,5% avaient reçu une radiothérapie crânienne antérieure. Les enfants âgés de 1 à 18 ans, susceptibles de recevoir une chimiothérapie à base de CIS à une dose cumulée  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>, chaque dose individuelle de CIS devant être perfusée sur une durée  $\leq 6$  heures, étaient éligibles. Les enfants ont été randomisés selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit le TSS 6 heures après chaque dose de CIS (CIS+TSS), soit une chimiothérapie à base de CIS sans TSS ultérieur (CIS seul).

Le CIS a été administré conformément aux protocoles spécifiques de traitement des cancers appliqués par les centres de l'étude à cette époque. Lorsque plusieurs doses quotidiennes de CIS étaient programmées, le protocole prévoyait un délai d'au moins 10-heures entre la perfusion de TSS et le début de la perfusion de CIS du jour suivant.

Dans le groupe CIS+TSS, le TSS a été administré à une dose de 10,2 g/m<sup>2</sup> par perfusion intraveineuse de 15 minutes, en commençant 6 heures après la fin de chaque perfusion de CIS. La dose de TSS a été réduite à 341 mg/kg chez les enfants dont le protocole thérapeutique prévoyait l'administration de CIS en fonction du poids, compte tenu de leur jeune âge ou de leur faible poids corporel.

Le critère principal d'efficacité était l'incidence de la perte auditive entre le groupe CIS+STS et le groupe CIS seul, telle que définie par la comparaison des critères de l'American Speech-language-Hearing Association (ASHA) évalués à l'initiation et 4 semaines après la dernière cure de cisplatine.

La SG et la SSE, c'est-à-dire la présence ou l'absence de progression tumorale ou de récurrence ou de survenue d'un néoplasme malin ultérieur, ont également été évaluées.

Au total, 131 enfants ont été inclus et 125 enfants ont été randomisés dans l'étude (61 patients dans le groupe CIS+TSS et 64 patients dans le groupe CIS seul). Parmi les 125 patients randomisés, 2 patients se sont retirés avant de recevoir le traitement : 1 patient en raison du retrait du consentement parental et 1 sur décision de l'investigateur.

Sur les 104 patients qui ont fait l'objet d'évaluations de l'audition à l'initiation et à 4 semaines, la proportion d'enfants présentant une perte d'audition dans le groupe CIS+TSS (14 patients [28,6%]) représentait environ la moitié de celle observée dans le groupe CIS seul (31 patients [56,4%]) (Tableau 4).

**Tableau 4: Récapitulatif de la population de patients et de la perte auditive constatée dans l'étude 2**

|                                                        | CIS seul       | CIS+TSS              |
|--------------------------------------------------------|----------------|----------------------|
| <b>Population de patients</b>                          |                |                      |
| N (population en intention de traiter)                 | 64             | 61                   |
| Âge (années), médiane (min, max)                       | 8,3 (1; 18)    | 10,7 (1; 18)         |
| N (population en intention de traiter)                 | 64             | 59                   |
| Poids (kg) (moyenne, SD)                               | 37,3 (24,9)    | 39,1 (28,3)          |
| N (population de sécurité)                             | 64             | 59                   |
| Nombre de cycles de CIS (moyenne, SD)                  | 3,8 (1,5)      | 3,1 (1,4)            |
| Dose de CIS cumulée (mg/m <sup>2</sup> ) (moyenne, SD) | 391,47 (98,40) | 337,57 (118,33)      |
| Dose de TSS cumulée (g/m <sup>2</sup> ) (moyenne, SD)  | --             | 108,23 (80,24)       |
| <b>Patients ayant présenté une perte auditive</b>      |                |                      |
| N (population d'efficacité)                            | 55             | 49                   |
| Oui, n (%)                                             | 31 (56,4)      | 14 (28,6)            |
| Non, n (%)                                             | 24 (43,6)      | 35 (71,4)            |
| Risque relatif (IC à 95%)                              |                | 0,516 (0,318; 0,839) |
| Valeur p                                               |                | 0,0040               |

Le risque de perte auditive était statistiquement nettement inférieur dans le groupe CIS+TSS par rapport au groupe CIS seul, ce qui correspond à une réduction du risque cliniquement significatif de 48% après traitement par TSS.

Avec une médiane de suivi de 5,33 ans, le hazard ratio en matière de SSE entre les groupes était de: ([CIS+TSS vs CIS seul]: 1,27; IC à 95%: 0,73, 2,18). Une disparité dans la SG a été observée (hazard ratio : 1,79; IC à 95%: 0,86, 3,72). Chez les patients catégorisés post-hoc dont la maladie était considérée comme localisée, le hazard ratio entre les groupes en matière de SSE était de 1,02 IC à 95%: 0,49; 2,15 et en matière de SG (hazard ratio: 1,23; IC à 95%: 0,41, 3,66).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le thiosulfate de sodium est faiblement absorbé après administration orale et doit être administré par voie intraveineuse. Les taux plasmatiques de thiosulfate de sodium atteignent un pic à la fin de la perfusion et diminuent rapidement par la suite, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 50 minutes. Le retour aux niveaux observés avant l'administration se produit dans les 3 à 6 heures suivant la perfusion. Plus de 95% de l'excrétion urinaire du thiosulfate de sodium se produit dans les 4 premières heures suivant l'administration. L'administration de thiosulfate de sodium pendant 2 jours consécutifs n'entraîne donc pas d'accumulation plasmatique.

Chez les enfants et les adultes, les taux plasmatiques maximaux de thiosulfate de sodium après une perfusion de 15 minutes à une dose équivalente à 12,8 g/m<sup>2</sup> étaient d'environ 13 mM. Les taux plasmatiques de thiosulfate varient de manière proportionnelle à la dose. L'âge ne semblait pas influencer sur les taux plasmatiques maximaux de thiosulfate de sodium ni sur leur diminution par la suite. Un modèle PK en population, comprenant des variables de croissance et de maturité pour la population pédiatrique, a montré que les taux plasmatiques de thiosulfate de sodium prévus à la fin de la perfusion étaient cohérents pour l'ensemble des doses recommandées en fonction des indications d'âge et de masse corporelle.

### Distribution

Le thiosulfate de sodium ne se lie pas aux protéines plasmatiques humaines. Le thiosulfate de sodium est un sel inorganique et les anions du thiosulfate ne traversent pas facilement les membranes. Par conséquent, le volume de distribution semble largement confiné aux espaces extracellulaires ; il est estimé à 0,23 l/kg chez l'adulte. Chez l'animal, il a été constaté que le thiosulfate de sodium se distribue dans la cochlée. La distribution dans la barrière hémato-encéphalique ou le placenta semble absente ou limitée. Le thiosulfate est un composé endogène omniprésent dans toutes les cellules et tous les organes. Les taux sériques endogènes de thiosulfate étaient de  $5,5 \pm 1,8$  µM chez les volontaires adultes.

### Biotransformation

Les études cliniques n'ont pas permis de déterminer les métabolites du thiosulfate de sodium. Le thiosulfate est un produit intermédiaire endogène issu du métabolisme des acides aminés contenant du soufre. Les enzymes CYP ne participent pas au métabolisme du thiosulfate ; il est métabolisé en sulfite par l'activité de la thiosulfate sulfure transférase et de la thiosulfate réductase, puis rapidement oxydé en sulfate.

### Élimination

Le thiosulfate de sodium (thiosulfate) est excrété par filtration glomérulaire. Après administration, les taux de thiosulfate dans l'urine sont élevés et environ la moitié de la dose de thiosulfate de sodium passe inchangée dans l'urine ; la quasi-totalité est excrétée dans les 4 premières heures suivant l'administration. La mesure de la clairance rénale du thiosulfate soutient avantageusement la comparaison avec celle de l'inuline en tant que mesure du DFG.

L'excrétion de thiosulfate endogène dans la bile était très faible et n'a pas augmenté après l'administration de thiosulfate de sodium. Aucune étude portant sur le bilan massique n'a été réalisée, mais la clairance non-rénale devrait principalement entraîner une excrétion de sulfates rénale. Il est possible qu'une petite partie du soufre de sulfane du thiosulfate de sodium intègre le métabolisme cellulaire endogène du soufre.

### Insuffisance rénale

Chez les patients hémodialysés, la clairance totale du thiosulfate de sodium était de  $2,04 \pm 0,72$  ml/min/kg (hors dialyse), contre  $4,11 \pm 0,77$  ml/min/kg chez les volontaires en bonne santé. Cette clairance était essentiellement similaire à la clairance non-rénale observée chez les volontaires en bonne santé ( $1,86 \pm 0,45$  ml/min/kg). En l'absence de toute filtration glomérulaire chez les patients hémodialysés, cela n'a abouti qu'à une augmentation d'environ 25% des taux plasmatiques maximaux de thiosulfate et un quasi doublement de l'exposition totale. La concentration plasmatique de thiosulfate est considérée comme le paramètre le plus important associé à l'efficacité du produit. De plus, les effets indésirables les plus fréquents sont considérés comme étant liés à la charge sodique associée à l'administration de thiosulfate de sodium et aux déséquilibres électrolytiques concomitants (voir rubrique 4.4). Les études non cliniques ont mené à la conclusion que les effets aigus dose-limitants étaient liés à l'apport en sodium. Le thiosulfate de sodium est uniquement destiné à être administré en association avec une chimiothérapie à base de cisplatine. Le cisplatine est contre-indiqué

chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ; par conséquent, en l'absence d'administration de cisplatine, le thiosulfate de sodium ne sera pas administré chez ces patients.

#### Insuffisance hépatique

Aucune information n'est disponible concernant l'utilisation du thiosulfate de sodium chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, l'activité de la thiosulfate sulfure transférase/réductase est omniprésente et se manifeste dans des tissus tels que les érythrocytes, le foie, les reins, les intestins, les muscles et le cerveau. Par conséquent, les caractéristiques pharmacocinétiques du thiosulfate devraient être limitées et sans importance clinique chez les patients présentant des troubles hépatiques.

#### Études d'interactions

Le thiosulfate de sodium ne se lie pas aux protéines plasmatiques humaines. Compte tenu des propriétés chimiques du thiosulfate de sodium et des observations portant sur sa faible distribution à travers les barrières membranaires et son excrétion par filtration glomérulaire, les interactions avec les transporteurs membranaires de substances médicamenteuses sont peu probables.

#### *Études in vitro*

#### Enzymes cytochromes P450

Le thiosulfate de sodium est un inducteur du CYP2B6, mais pas du CYP1A2 ou du CYP3A4. Le thiosulfate de sodium n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 à des concentrations cliniquement pertinentes.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Génotoxicité

Le thiosulfate de sodium ne s'est pas révélé génotoxique dans un essai de mutation réverse sur bactéries *in vitro* (test d'Ames) avec ou sans activation métabolique. Il ne s'est pas révélé clastogène dans un essai *in vitro* sur cellules de mammifères (échange de chromatides sœurs) utilisant des lymphocytes périphériques humains.

#### Carcinogénicité

Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer la cancérogénicité potentielle du thiosulfate de sodium.

#### Altération de la fertilité

Les informations provenant d'études menées chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer les effets du thiosulfate de sodium administré en perfusion intraveineuse sur la fertilité.

#### Toxicité pour le développement

Les informations provenant d'études menées chez l'animal sont insuffisantes pour évaluer les risques pour le développement associés au thiosulfate de sodium administré en perfusion intraveineuse.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Acide borique

Eau pour préparations injectables  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

## **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante contrôlée lorsque le produit est conservé dans une poche intraveineuse en chlorure de polyvinyle, en éthylène-acétate de vinyle et en polyoléfine.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en verre transparent de type I et d'une contenance de 100 ml, fermés par un bouchon en caoutchouc butyle chloré et dotés d'un joint extérieur en aluminium. Chaque flacon contient 100 ml de solution pour perfusion.

Le produit est fourni dans des emballages de 1 flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ce médicament est une solution pour perfusion, stérile et prête à l'emploi.

Chaque flacon est destiné à un usage unique et toute solution inutilisée doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1734/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 26 mai 2023

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**  
<{MM/YYYY}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Norgine B.V  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pedmarqsi 80 mg/ml, solution pour perfusion  
thiosulfate de sodium

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 100 ml contient 8 g de thiosulfate de sodium.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide borique, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium  
Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

1 flacon  
8 g/100 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse. Pour usage unique exclusivement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Pedmarqsi ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés âgés de moins de 1 mois.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1734/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE****FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pedmarqsi 80 mg/ml, solution pour perfusion  
thiosulfate de sodium

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon de 100 ml contient 8 g de thiosulfate de sodium.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : acide borique, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium  
Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion

1 flacon  
8 g/100 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse. Pour usage unique exclusivement.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Pedmarqsi ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés âgés de moins de 1 mois.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1734/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

## **B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Pedmarqsi 80 mg/ml, solution pour perfusion** thiosulfate de sodium

**Avant que ce médicament ne vous soit administré ou ne soit administré à votre enfant, veuillez lire attentivement cette notice car elle contient des informations importantes.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Pedmarqsi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Pedmarqsi
3. Comment Pedmarqsi est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pedmarqsi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Pedmarqsi et dans quels cas est-il utilisé**

La substance active de Pedmarqsi est le thiosulfate de sodium.

Pedmarqsi est utilisé pour réduire le risque de perte auditive due au cisplatine, un médicament contre le cancer. Il est administré aux enfants et adolescents âgés de 1 mois à 18 ans qui sont traités par du cisplatine pour des tumeurs solides qui ne se sont pas propagées à d'autres régions du corps.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant ne receviez Pedmarqsi**

##### **Ne jamais administrer Pedmarqsi**

si l'enfant est:

- allergique au thiosulfate de sodium ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6);
- un bébé de moins de 1 mois.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant que vous ou votre enfant ne receviez Pedmarqsi si votre enfant:

- a présenté des symptômes de réactions allergiques telle qu'une éruption cutanée, une accélération du rythme cardiaque, de l'urticaire ou des difficultés à respirer après une dose antérieure de thiosulfate de sodium;
- présente une allergie connue à des substances chimiques appelées sulfites — cela peut signifier que vous ou votre enfant êtes davantage susceptible d'avoir une réaction allergique à ce médicament;
- a une fonction rénale insuffisante ou une maladie rénale grave;
- a besoin d'un régime pauvre en sel en raison d'un autre problème de santé.



### **Autres médicaments et Pedmarqsi**

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou allaitez, que vous pensez être enceinte ou que vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Si vous ou votre enfant êtes enceinte (ou pourriez l'être) ou allaitez, vous ne devez pas prendre ce médicament. Ce médicament n'est administré qu'après une chimiothérapie à base de cisplatine; le cisplatine peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre médecin de la nécessité d'une contraception pendant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent.

### **Pedmarqsi contient de l'acide borique**

Ce médicament contient de l'acide borique, qui peut altérer la fertilité lorsqu'il est administré de manière chronique.

### **Pedmarqsi contient du sodium**

Ce médicament contient 23 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine et de table) par ml. Cela équivaut à 1-2 % de la dose journalière sûre pour les enfants âgés de 1 à 17 ans et à 12% de la dose journalière sûre pour les bébés âgés de 7 à 11 mois.

## **3. Comment Pedmarqsi est-il administré**

Avant l'administration de Pedmarqsi, vous ou votre enfant recevrez des médicaments antiémétiques pour contribuer à prévenir les vomissements.

Pedmarqsi est une solution administrée par perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une veine) par un médecin ou un/e infirmier/ère. Cette perfusion intraveineuse est généralement administrée au moyen d'un tube inséré dans une veine de la poitrine : c'est ce qu'on appelle une ligne centrale. La perfusion est administrée pendant 15 minutes. Le traitement débute 6 heures après la fin de l'administration de cisplatine.

La dose de ce médicament est déterminée en fonction de la surface de votre corps (surface corporelle) exprimée en m<sup>2</sup>, qui est calculée à partir de votre taille et de votre poids.

La dose recommandée pour les patients pesant 10 kg ou plus est de 12,8 g par m<sup>2</sup>;

La dose recommandée pour les patients pesant entre 10 kg et 5 kg est de 9,6 g par m<sup>2</sup>.

La dose recommandée pour les patients pesant moins de 5 kg est de 6,4 g par m<sup>2</sup>.

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, à vous ou à votre enfant.

### **Si vous ou votre enfant recevez plus de Pedmarqsi que vous n'auriez dû**

Étant donné que la dose est établie et vérifiée par des professionnels de santé, il est peu probable que vous ou votre enfant receviez une quantité incorrecte de médicament. En cas de surdosage, vous ou votre enfant pourriez présenter des nausées, des vomissements, des modifications du taux de sodium, de phosphate ou de potassium dans le sang, des modifications de la pression artérielle ou une acidose métabolique (sang trop acide) pouvant entraîner nausées, vomissements, somnolence et essoufflement. Votre médecin pourra vous prescrire un traitement symptomatique pour prendre en charge ces effets indésirables.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

Si vous ou votre enfant présentez une réaction allergique sévère à ce médicament, accompagnée de symptômes tels qu'une éruption cutanée, la sensation d'avoir la poitrine qui se serre, une respiration sifflante, un essoufflement ou une sensation de froid, informez-en immédiatement un médecin ou un/e infirmier/ère.

### **Autres effets indésirables**

Les autres effets indésirables observés avec ce médicament sont généralement légers. Vous ou votre enfant pourriez présenter les effets indésirables suivants :

**Très fréquents** (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- Envie de vomir (nausées)
- Vomissements
- Diminution du taux de phosphate ou de potassium observé dans les analyses sanguines
- Augmentation du taux de sodium observé dans les analyses sanguines

**Fréquent** (pouvant toucher plus d'une personne sur 100)

- Augmentation ou diminution de la pression artérielle
- Diminution du taux de calcium observé dans les analyses sanguines
- Acidose métabolique (sang trop acide) pouvant provoquer nausées, vomissements, somnolence et essoufflement

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Pedmarqsi**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Pedmarqsi**

- La substance active est le thiosulfate de sodium sous forme anhydre. Chaque flacon de 100 mL contient 8 g de thiosulfate de sodium.
- 
- Les autres composants sont:
  - acide borique (0,25 mg/ml)
  - eau pour préparations injectables
  - acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH (voir rubrique 2; Pedmarqsi contient du sodium).

### **Comment se présente Pedmarqsi et contenu de l'emballage extérieur**

Ce médicament est une solution pour perfusion.

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution stérile claire et incolore, fournie dans des flacons en verre transparent fermés par un bouchon en caoutchouc et dotés d'un joint extérieur en aluminium. Chaque emballage contient un flacon.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Pays-Bas

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est** <{MM/YYYY}>.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

### **Posologie et mode d'administration**

#### *Temps d'administration par rapport au cisplatine*

Le moment de l'administration du thiosulfate de sodium par rapport à la chimiothérapie à base de cisplatine est critique.

Si le thiosulfate de sodium est administré :

- moins de 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine: il peut réduire l'efficacité du cisplatine contre la tumeur
- plus de 6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine: il peut ne pas être efficace pour prévenir l'ototoxicité.

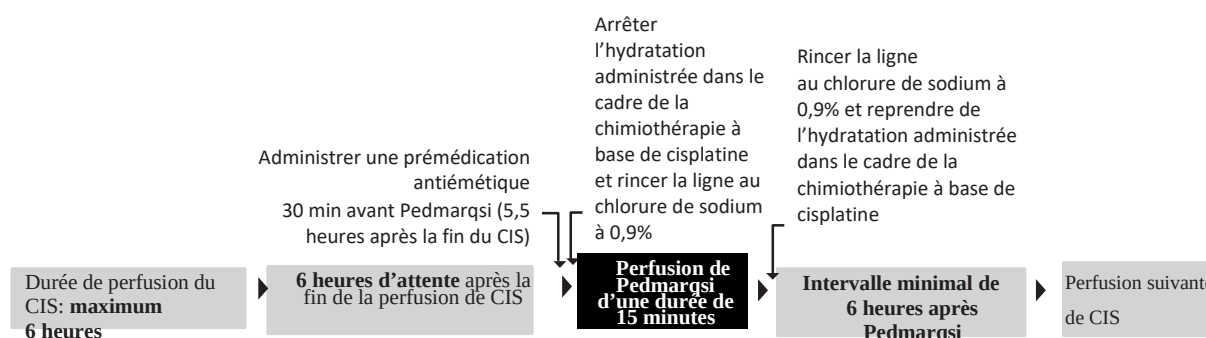
N'utilisez le thiosulfate de sodium qu'après une perfusion de cisplatine d'une durée de 6 heures ou moins. N'utilisez pas le thiosulfate de sodium si :

- la perfusion de cisplatine dure plus de 6 heures, ou
- une nouvelle perfusion de cisplatine est prévue dans les 6 heures.

Lorsque le cisplatine est administré pendant plusieurs jours consécutifs, assurez-vous d'observer un intervalle d'au moins 6 heures après la perfusion de thiosulfate de sodium avant d'administrer une nouvelle perfusion de cisplatine.

Après la fin de la perfusion de cisplatine :

- administrer un traitement antiémétique intraveineux multi-agents très efficace 30 minutes avant l'administration du thiosulfate de sodium, soit 5,5 heures après la fin de la perfusion de cisplatine (voir rubrique 4.4);
- ce médicament est une solution pour perfusion prête à l'emploi;
- inspecter visuellement le contenu du ou des flacons afin de détecter la présence de particules ou toute décoloration avant l'administration;
- préparer la quantité requise (en ml) de thiosulfate de sodium à partir du ou des flacons, dans une seringue ou une poche de perfusion stérile et vide;
- arrêter le liquide d'hydratation administré dans le cadre de la chimiothérapie à base de cisplatine et rincer la ligne de perfusion au chlorure de sodium à 0,9%;
- perfuser le thiosulfate de sodium sur une période de 15 minutes (6 heures après la fin de la perfusion de cisplatine);
- rincer la ligne de perfusion au chlorure de sodium à 0,9% et reprendre l'administration du liquide d'hydratation administré dans le cadre de la chimiothérapie à base de cisplatine immédiatement après.



CIS = cisplatine

Voir « Temps d'administration par rapport au cisplatine » pour des informations essentielles concernant le moment de l'administration du thiosulfate de sodium.

Ce médicament est fourni sous la forme d'un flacon à usage unique contenant 8 g de solution, soit 80 mg/ml. La dose recommandée de thiosulfate de sodium pour la prévention de l'ototoxicité induite par le cisplatine est basée sur le poids et normalisée à la surface corporelle selon le tableau ci-dessous :

#### Dose recommandée de thiosulfate de sodium pour perfusion intraveineuse

| Poids corporel | Dose                  | Volume                |
|----------------|-----------------------|-----------------------|
| > 10 kg        | 12,8 g/m <sup>2</sup> | 160 ml/m <sup>2</sup> |
| 5 à 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>  |

#### Instructions d'utilisation, de manipulation et d'élimination

Ce médicament est destiné à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée conformément à la réglementation en vigueur.

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante contrôlée lorsque le produit est conservé dans une poche intraveineuse en chlorure de polyvinyle, en éthylène-acétate de vinyle et en polyoléfine.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après son ouverture. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.