

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pedmarqsi 80 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

8 g nátrium-tioszulfátot tartalmaz vízmentes só formájában 100 ml-es injekciós üvegenként. Az oldatos infúzió 80 mg nátrium-tioszulfátot tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok:

Az oldatos infúzió 0,25 mg bórsavat és 23 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió

Az oldatos infúzió egy tiszta, színtelen, lebegő részecskéktől mentes oldat, amelynek pH-ja 7,7–9,0, ozmolalitása pedig 980–1200 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Pedmarqsi a ciszplatinnal végzett kemoterápia által kiváltott ototoxicitás megelőzésére, 1 hónapos és kevesebb mint 18 éves kor közötti, lokalizált, nem metastaticus, szolid tumorban szenvedő betegek számára javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Pedmarqsi kizárólag kórházban, megfelelően képzett orvos felügyelete mellett alkalmazandó.

Adagolás

A ciszplatin által kiváltott ototoxicitás megelőzésére alkalmazott nátrium-tioszulfát ajánlott dózisa a testtömeg alapján, és az alábbi táblázat szerint kell a testfelületre vetítve meghatározni:

1.táblázat Nátrium-tioszulfát intravénás infúzió ajánlott dózisa

Testtömeg	Dózis	Mennyiség
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5–10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

A nátrium-tioszulfátot 15 perces intravénás infúzió formájában kell beadni, 6 órával a ciszplatin-infúzió beadását követően, abban az esetben amikor a ciszplatin-infúzió beadása nem haladta meg a hat órát (lásd „Az alkalmazás módja”).

A nausea és a hányás előfordulásának csökkentése érdekében antiemetikumokkal végzett előzetes kezelés javasolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Koraszülött és terminusra született újszülött csecsemők születéstől az 1 hónapos kor betöltéséig

A nátrium-tioszulfát alkalmazása ellenjavallt a koraszülött és terminusra született újszülött csecsemők esetében a születéstől az 1 hónapos kor betöltéséig (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont). A nátrium-tioszulfát nátriumtartalma miatt a vesekárosodásban szenvedő betegeknél fokozott a mellékhatások kialakulásának kockázata (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél az adag módosítása nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

A hypertóniás gyógyszerforma miatt központi vénán keresztül történő beadás javasolt.

A nátrium-tioszulfátot 15 perces infúzió formájában kell beadni.

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

A gyógyszer alkalmazásának a ciszplatinnal végzett kemoterápiához viszonyított ideje

A nátrium-tioszulfát alkalmazásának a ciszplatinnal végzett kemoterápiához viszonyított időzítése kritikus fontosságú.

Ha a nátrium-tioszulfát alkalmazására:

- a ciszplatin-infúzió beadása után kevesebb mint 6 órával kerül sor: a nátrium-tioszulfát csökkentheti a ciszplatin daganat elleni hatásosságát.
- a ciszplatin-infúzió beadása után több mint 6 órával kerül sor: nem biztos, hogy a nátrium-tioszulfát hatékony lesz az ototoxicitás megelőzésében.

A nátrium-tioszulfátot legfeljebb 6 órás ciszplatin-infúzió után adja be. Ne alkalmazzon nátrium-tioszulfátot, ha:

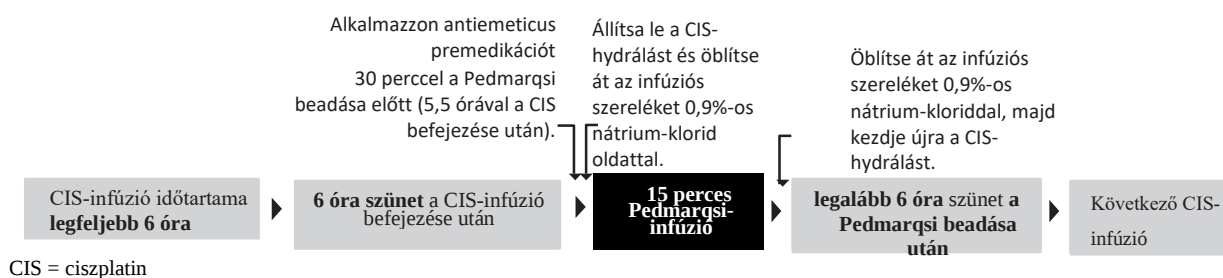
- a ciszplatin-infúzió időtartama meghaladja a 6 órát, vagy
- a következő ciszplatin-infúzióra a tervek szerint 6 órán belül sor kerül.

Amennyiben a ciszplatint egymást követő napokon alkalmazzák, a nátrium-tioszulfát infúzió beadása után legalább 6 órát kell várni a következő ciszplatin-infúzió alkalmazása előtt.

A ciszplatin-infúzió befejezése után:

- A nátrium-tioszulfát beadása előtt 30 perccel, azaz a ciszplatin-infúzió befejezését követően 5,5 órával nagyon hatékony, kombinációs, intravénás antiemeticus kezelést kell biztosítani. (lásd a 4.4 pontot)
- Ez a gyógyszer felhasználásra kész oldatos infúzió
- Felhasználás előtt ellenőrizze szemrevételezéssel az injekciós üveg tartalmát, hogy ne tartalmazzon részecskéket, illetve ne legyen elszíneződve. Fecskendőben vagy üres, steril infúziós zsákban készítse elő a kezeléshez szükséges megfelelő adag nátrium-tioszulfátot tartalmazó oldatos infúziót az injekciós üveg(ek) felhasználásával.
- Állítsa le a ciszplatin-infúzió melletti hydrálást, és öblítse át az infúziós szereléket 0,9%-os nátrium-klorid oldattal.
- Adja be a nátrium-tioszulfát infúziót 15 perc alatt (6 órával a ciszplatin-infúzió befejezését követően).

- Öblítse át az infúziós szerelékert 0,9%-os nátrium-klorid oldattal, majd rögtön ezt követően kezdje újra a ciszplatín-infúzióhoz szükséges hydrálást.



4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- 1 hónaposnál fiatalabb újszülöttek a hypernatraemia kockázata miatt (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenység

A nátrium-tioszulfát beadását követően a klinikai vizsgálatokban túlérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont). A tünetek közé tartozott a kiütés, a tachycardia, a hidegrázás és a dyspnoea.

A nátrium-tioszulfát nyomokban nátrium-szulfitot tartalmazhat, amely ritkán különböző túlérzékenységi reakciókat és bronchospasmust okozhat. A szulfitérzékenység asztmás betegeknél gyakrabban jelentkezik, mint nem asztmás személyeknél.

Allergiás reakció esetére antihisztaminoknak (pl. difenhidramin és szteroidok) azonnal rendelkezésre kell állniuk, ahogyan klinikailag javallott. Ha a túlérzékenységi reakció olyan, hogy a betegnél a következő ciszplatín-infúzió beadása után folytatható a nátrium-tioszulfát alkalmazása, antihisztaminokkal és szteroidokkal premedikációt kell végezni, és a beteg állapotát gondos figyelemmel kell kísérni.

Elektrolitegyensúly hiánya

Egy 12,8 g/m² dózis 162 mmol/m² nátriumot, egy 9,6 g/m² dózis 121 mmol/m² nátriumot, egy 6,4 g/m² dózis pedig 81 mmol/m² nátriumot juttat a szervezetbe. Az elektrolitegyensúlyt és a vérnyomást gondosan figyelemmel kell kísérni; és a nátrium-tioszulfátot nem szabad alkalmazni, ha a szérumszintje több mint 145 mmol/liter a vizsgálat megkezdésekor, mielőtt a nátrium-tioszulfátot a kezelési cikluson belül alkalmazni kezdik.

Az 1 hónaposnál fiatalabb betegeknél kevésbé fejlett a nátrium homeostasis, így a nátrium-tioszulfát alkalmazása újszülötteknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A szérumszintje magnézium-, kálium- és foszfátszintjét szintén ellenőrizni kell, és szükség esetén pótlást kell adni, mivel a ciszplatínalapú kemoterápia melletti folyadékbevitel és a nátrium-tioszulfát alkalmazása átmeneti elektrolitzavart okozhat.

Nausea és hányás

A nátrium-tioszulfát infúzió alkalmazása során a rövid idő alatt beadott nagy nátriummennyiség miatt a nausea és a hányás gyakoriságának és súlyosságának átmeneti fokozódása figyelhető meg (lásd 4.8 pont). A ciszplatín-infúzió előtt alkalmazott bármilyen prophylacticus antiemetikum mellett a

nátrium-tioszulfát beadása előtt 30 perccel további kombinációs antiemetikumot kell alkalmazni. A nausea és a hányás általában röviddel a nátrium-tioszulfát infúzió befejezése után megszűnik.

Vesekárosodás

A nátrium-tioszulfátot tudvalevően nagy részben a vese választja ki (lásd 5.2 pont), és a nátrium-tioszulfát mellékhatásainak kockázata nagyobb lehet a csökkent vesefunkciójú betegeknél. Mivel a ciszplatinnal végzett kemoterápia renalis toxicitással hozható összefüggésbe, a vesefunkciót figyelemmel kell kísérni, és az elektrolitok szintjének szoros nyomon követésével óvatosan kell eljárni, ha a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) 60 ml/perc/1,73 m² alá csökken.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer pufferként 0,25 mg/ml bórsavat tartalmaz. A bórsav befolyásolhatja a termékenységet, ha azt hosszú ideig, napi 0,2 mg/ttkg dózisonál nagyobb adagban alkalmazzák. Ezt a gyógyszert 6 hónapon keresztül rendszeres időközönként, ciszplatinnal végzett kemoterápiával kombinálva 6–30 alkalommal alkalmazzák. Az ivóvízből származó bórsav mellett ez a gyermek életkorától és méretétől függően napi 0,17–0,22 mg/ttkg mennyiségnek felel meg.

Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 1,15%-ának felnőtteknél. Ez az Európai Élelmiszerbiztonsági Hatóság (EFSA) által az 1–17 éves gyermekek és serdülők számára meghatározott biztonságos napi 1,1–2 g nátriumbevitel 1,15–2,1%-ával, illetve az EFSA által a 7–11 hónapos csecsemők számára meghatározott biztonságos napi 0,2 g bevitel 11,5%-ával egyenértékű. Ezt figyelembe kell venni a nátriumszegény diétán lévő betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A nátrium-tioszulfátot legalább 6 órával a ciszplatin-infúzió befejezését követően kell beadni. A nátrium-tioszulfát nem adható be, ha a ciszplatin-infúzió 6 óránál tovább tart, vagy ha a következő ciszplatin-infúziót 6 órán belül tervezik beadni (lásd 4.2 pont). A késleltetett alkalmazás megakadályozza, hogy a gyógyszer befolyásolja a ciszplatinnal végzett kemoterápia tumorral szembeni hatásosságát.

További gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Jelentős farmakokinetikai interakciók nem valószínűek, mivel a nátrium-tioszulfátot nem gyakran, csak ciszplatin mellett alkalmazzák, és a nátrium-tioszulfát a beadását követően órákon belül, gyorsan eliminálódik. A nátrium-tioszulfát potenciálisan indukálja a CYP2B6-ot (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A nátrium-tioszulfát terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a nátrium-tioszulfát intravénás infúzió melletti reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). A nátrium-tioszulfát alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

A nátrium-tioszulfátot kizárólag ciszplatinnal végzett kemoterápia melletti alkalmazásra szánták. A ciszplatin kizárólag akkor alkalmazható terhesség alatt, ha a kezelőorvos az adott beteg esetében fennálló kockázatot klinikailag indokoltnak tartja. A ciszplatinnal kezelt betegeknél fel kell hívni a figyelmét arra, hogy a ciszplatin-kezelés alatt és azt követően 6 hónapig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, mivel a ciszplatin embryotoxikus és fetotoxikus.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a nátrium-tioszulfát vagy a nátrium-tioszulfát metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált újszülöttekre/csecsemőkre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A nátrium-tioszulfát alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a szoptatás alatt.

A nátrium-tioszulfátot kizárólag ciszplatinnal végzett kemoterápia melletti alkalmazásra szánták, amelynek során a szoptatás ellenjavallt nőbetegek esetében.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a nátrium-tioszulfát termékenységre kifejtett hatásairól. Állatkísérletekből nem áll rendelkezésre elegendő információ a nátrium-tioszulfát intravénás infúzió termékenységre kifejtett hatásának értékeléséhez.

A nátrium-tioszulfátot kizárólag ciszplatinnal végzett kemoterápia melletti alkalmazásra szánták. A ciszplatin-kezelés tudvalevően hátrányosan befolyásolja a termékenységet.

Ez a gyógyszer 0,25 mg/ml bórsavat tartalmaz, amely hatással lehet a termékenységre, ha azt hosszú ideig, napi 0,2 mg/ttkg-nál nagyobb dózisban alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A nátrium-tioszulfát nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások (10 beteg közül legalább 1-nél jelentkezett) a hányás (44%), a nausea (23%), hypokalaemia (21%), a hypernatraemia (19%), a hypophosphataemia (18%) és a túlérzékenység (11%) voltak.

Egy olyan súlyos túlérzékenységi reakciót rögzítettek egy klinikai vizsgálat során, amelynek eredményeképpen a betegnek fel kellett függesztenie a gyógyszer alkalmazását (SIOPEL 6 kezelési csoport).

A mellékhatások táblázatba foglalt felsorolása

Az alábbi 2. táblázat a MedDRA szerinti szervrendszeri besorolásnak (SOC), preferált fogalomszint (PT) és gyakorisági kategóriáknak felel meg. A gyakoriságot az alábbi kategóriák szerint értékelték: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben vannak felsorolva.

2.táblázat Mellékhatások a klinikai vizsgálatok alapján

Szervrendszer	Nemkívánatos hatás	Gyakoriság
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Nagyon gyakori (11%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypokalaemia	Nagyon gyakori (21%)
	Hypernatraemia	Nagyon gyakori (19%)
	Hypophosphataemia	Nagyon gyakori (18%)
	Metabolicus acidosis	Gyakori (3%)
	Hypocalcaemia	Gyakori (7%)
Érbetegségek és tünetek	Hypertensio	Gyakori (2%)

	Hypotensio	Gyakori (2%)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás	Nagyon gyakori (44%)
	Nausea	Nagyon gyakori (23%)

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Nausea és hányás

A nátrium-tioszulfát alkalmazása a nausea és a hányás gyakori előfordulásával jár együtt. A nausea és a hányás általában röviddel a nátrium-tioszulfát infúzió befejezése után megszűnik (lásd 4.4 pont).

Hypernatraemia

Egy 12,8 g/m² dózis 162 mmol/m² nátriumot, egy 9,6 g/m² dózis 121 mmol/m² nátriumot, egy 6,4 g/m² dózis pedig 81 mmol/m² nátriumot juttat a szervezetbe. A klinikai vizsgálatokban a nátrium-tioszulfát ezen adagokkal egyenértékű adagjai a szérumban a nátriumszintjének kismértékű, átmeneti növekedését eredményezték, az életkortól, a testfelülettől, a testtölegetől, a teljes napi nátrium-tioszulfát dózistól vagy a ciszplatinciklustól függetlenül. A nátriumszint az alkalmazás után 18 vagy 24 órával visszatér a vizsgálat megkezdésekor mért értékre.

Elektrolitegyensúly hiánya

A hypophosphataemia és a hypokalaemia nagyon gyakori a nátrium-tioszulfát-kezelést követően. Az elektrolitegyensúlyt és a vérnyomást gondosan figyelemmel kell kísérni (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A nátrium-tioszulfát túlzott adagjai várhatóan súlyos nauseát és hányást, valamint elektrolitegyensúlyhiányt, vérnyomásváltozást és acidosist okozhatnak. A túlادagolás kezelésének általános szupportív intézkedésekből kell állnia, beleértve a folyadékbevitelt és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. A nátrium-tioszulfát túlادagolása esetére nincs specifikus antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidotum, ATC kód: V03AB06

Hatásmechanizmus

A nátrium-tioszulfát ototoxicitással szemben kifejtett védelmi mechanizmusa nem teljesen ismert, de magában foglalhatja az endogén antioxidánsok szintjének növelését, az intracelluláris oxidatív stressz gátlását, valamint a ciszplatin és a nátrium-tioszulfát közötti kölcsönhatás közötti közvetlen kölcsönhatást inaktív platinavegyületek képződése érdekében.

A nátrium-tioszulfát ciszplatinnal egyidejű inkubációja csökkentette a ciszplatin *in vitro* citotoxicitását a daganatsejtekre; a nátrium-tioszulfát e tenyészetekhez való hozzáadásának késleltetése megakadályozta a védőhatást.

Farmakodinámiás hatások

A hatásmechanizmusra vonatkozó pontban foglaltakon túl nem áll rendelkezésre klinikai farmakodinámiás információ.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A nátrium-tioszulfát (STS) hatásosságát a ciszplatin (CIS) által kiváltott ototoxicitás megelőzésében két többcentrumos vizsgálatban tanulmányozták, amelyekben 112, különböző szolidtumor-típusokban szenvedő gyermeket kezeltek STS-sel minden egyes CIS-infúziót követően. A biztonságosságot kemoterápiás ciklusonként 1–5 adag nátrium-tioszulfát alkalmazásával állapították meg, a terápia keretében ciklusonként 1–5 adag CIS+STS kombinációt adva.

1. vizsgálat (SIOPEL 6)– pivotális vizsgálat

A többcentrumos, véletlen besorolásos, kontrolllos, nyílt elrendezésű 1. vizsgálatban az STS hatásosságát és biztonságosságát értékelték az ototoxicitás csökkentésében standard kockázatú hepatoblastoma (SR-HB) miatt CIS-kemoterápiában részesülő gyermekeknél és serdülőknél. Egy hónapos és 18 éves kor közötti, szövettanilag megerősített, újonnan diagnosztizált HB-ben szenvedő gyermekek és serdülők vehettek részt a vizsgálatban. A gyermekeket és serdülőket 1:1 arányban sorolták be véletlenszerűen a minden CIS dózist követően STS-t kapók (CIS+STS kar) vagy a kizárólag CIS-t kapók csoportjába.

A CIS-t 6 órás intravénás infúzióban adták be. A betegek négy CIS-infúziót kaptak műtét előtt, és 2 további infúziót műtét után.

A CIS+STS karon az STS intravénás infúziót 15 perc alatt adták be az egyes CIS-infúziók befejezését követően 6 óra elteltével. Az STS dózisait a gyermekek testtömege alapján állapították meg az alábbiak szerint: a 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők 12,8 g/m² STS dózist, a legalább 5 kg, de legfeljebb 10 kg testtömegű gyermekek 9,6 g/m² STS dózist, az 5 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek pedig 6,4 g/m² STS dózist kaptak.

A vizsgálat keretében összesen 129 gyermeket és serdülőt regisztráltak, és 114 gyermeket soroltak be véletlenszerűen (61 beteget a CIS+STS karba és 53 beteget a CIS karba). A 114 véletlenszerűen besorolt beteg közül 5 beteg a kezelés megkezdése előtt visszalépett: 2 beteg a szülői beleegyezés visszavonása miatt, 2 beteg betegségének magas kockázatú HB-ként való átminősítése miatt, 1 beteg pedig alkalmatlanság miatt.

A hallássérülést legalább 1-es Brock Grade értékként határozták meg, amelyet hallásvizsgálattal mértek, amikor megbízható eredmény volt elérhető, a vizsgálat befejezése után, vagy legalább 3,5 éves korban, attól függően, hogy melyik következett be később. A CIS+STS karon a 3,5 éves kortól hallássérülést elszenvedő gyermekek aránya (20 gyermek [35,1%]) körülbelül fele volt a CIS-karon mért aránynak (35 gyermek [67,3%]) (3. táblázat). Az eseménymentes túlélést és a teljes túlélést is értékelték.

3.táblázat: A betegpopuláció és a hallássérülés összefoglalása az 1. vizsgálatban

	CIS önmagában	CIS + STS
Betegpopuláció		
N (kezelendő populáció)	52	57
Életkor (év), medián (min; max)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Testtömeg (kg) (átlag, szórás)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (kezelt populáció)	56	53
CIS-ciklusok száma (átlag, szórás)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulatív CIS dózis (mg/m ²) (átlag, szórás)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulatív STS dózis (g/m ²) (átlag, szórás)	--	85,149 (24,390)
Hallássérülést tapasztalt betegek		
N (kezelendő populáció)	52	57
Igen, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nem, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relatív kockázat (95%-os CI)		0,521 (0,349; 0,778)
p-érték		< 0,001

A hallássérülés kockázata statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a CIS+STS karon, mint a CIS-karon, ami klinikailag jelentős, 48%-kal alacsonyabb kockázatnak felelt meg az STS-kezelés után.

Medián 4,27 év utókövetést követően az eseménymentes túlélést (EFS) tekintve a kezelési karok közötti relatív hazard [CIS+STS és CIS]: 0,96; 95%-os CI: 0,42; 2,23) és a teljes túlélést tekintve (relatív hazard: 0,48; 95%-os CI: 0,09; 2,61) volt.

2. vizsgálat (COG ACCL0431) – alátámasztó vizsgálat

A többcentrumos, véletlen besorolásos, kontrollos, nyílt elrendezésű 2. vizsgálatban az STS hatásosságát és biztonságosságát értékelték a hallássérülés megelőzésében újonnan diagnosztizált csírasejtdaganat (25,6%), hepatoblastoma (5,6%), medulloblastoma (20,8%), neuroblastoma (20,8%), osteosarcoma (23,2%), atípusos teratoid/rhabdoid tumor (1,6%), choroid plexus carcinoma (0,8%), anaplasticus astrocytoma (0,8%), vagy bármely egyéb rosszindulatú daganat kezelésére CIS-kemoterápiát kapó gyermekeknél és serdülőknél, akiknek 7,5%-a előzetesen cranialis sugárkezelésen esett át. Olyan egy és 18 év közötti gyermekek és serdülők vehettek részt a vizsgálatban, akik legalább 200 mg/m² kumulált CIS dózissal végzett kemoterápiás kezelésre voltak előjegyezve, amelynek keretében az egyes CIS dózisokat legfeljebb 6 óra alatt adták be. A gyermekeket és serdülőket 1:1 arányban sorolták be véletlenszerűen a minden CIS dózis után 6 órával STS-t kapók (CIS+STS) vagy az STS nélkül CIS-kemoterápiát kapók (CIS önmagában) csoportjába.

A CIS-infúziót a helyszínen érvényben lévő betegségspecifikus rákkezelési protokolljának megfelelően adták be. Napi több adag CIS-infúzióból álló kezelés esetén a protokoll legalább 10 órás időintervallumot írt elő az STS-infúzió és a következő napi CIS-infúzió kezdete között.

A CIS+STS karon 10,2 g/m² STS-t adtak be intravénás infúzióban 15 perc alatt, az egyes CIS-infúziók befejezését követő 6 óra elteltével. Dóziscsökkentést határoztak meg azoknál a gyermekeknél, akik esetében a terápiás protokoll fiatal életkoruk vagy alacsony testtömegük miatt a CIS kilogrammonkénti alapú alkalmazását írta elő, ami 341 mg/ttkg STS volt.

Az elsődleges végpont a hallássérülés arányos incidenciája volt a CIS+STS kar és a CIS-kar között, a vizsgálat megkezdésekor és az utolsó ciszplatin-infúzió után 4 héttel értékelt American Speech-Hearing Association (ASHA) kritériumok összehasonlításával meghatározva. Az EFS-t, azaz a daganat progressziójának vagy kiújulásának fennállását vagy hiányát, illetve a későbbi rosszindulatú daganatok kialakulását, valamint a teljes túlélést is értékelték.

A vizsgálat keretében összesen 131 gyermeket és serdülőt regisztráltak, és 125 gyermeket soroltak be véletlenszerűen a vizsgálatba (61 beteget a CIS+STS karba és 64 beteget a CIS-karba). A

125 véletlenszerűen besorolt beteg közül 2 beteg a kezelés megkezdése előtt visszalépett: 1 beteg a szülői beleegyezés visszavonása miatt, 1 beteg pedig a vizsgáló döntése miatt.

Azon 104 beteg közül, akik mind a vizsgálat megkezdésekor végzett, mind pedig a 4 hetes utókövető hallásvizsgálaton átestek, a CIS+STS karon hallássérülést elszenvedő gyermekek aránya (14 beteg [28,6%]) körülbelül fele volt a CIS-karon mért aránynak (31 beteg [56,4%]) (4. táblázat).

4.táblázat: A betegpopuláció és a hallássérülés összefoglalása a 2. vizsgálatban

	CIS önmagában	CIS + STS
Betegpopuláció		
N (kezelendő populáció)	64	61
Életkor (év), medián (min; max)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (kezelendő populáció)	64	59
Testtömeg (kg) (átlag, szórás)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (biztonsági populáció)	64	59
CIS-ciklusok száma (átlag, szórás)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulatív CIS dózis (mg/m ²) (átlag, szórás)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulatív STS dózis (g/m ²) (átlag, szórás)	--	108,23 (80,24)
Hallássérülést tapasztalt betegek		
N (hatásossági populáció)	55	49
Igen, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nem, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relatív kockázat (95%-os CI)		0,516 (0,318; 0,839)
p-érték		0,0040

A hallássérülés kockázata statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a CIS+STS-karon, mint a CIS-karon, ami klinikailag jelentős, 48%-kal alacsonyabb kockázatnak felelt meg az STS-kezelés után.

Medián 5,33 év utókövetést követően az eseménymentes túlélést tekintve a kezelési karok közötti relatív házárd (CIS+STS és CIS): 1,27; 95%-os CI: 0,73; 2,18). Eltérést figyeltek meg a teljes túlélés tekintetében (relatív házárd: 1,79; 95%-os CI: 0,86; 3,72). Post-hoc lokalizált betegségben szenvedő betegeknél az eseménymentes túlélést tekintve a karok közötti relatív házárd 1,02; 95%-os CI: 0,49; 2,15, és a teljes túlélést tekintve a relatív házárd: 1,23; 95%-os CI: 0,41; 3,66 volt.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A nátrium-tioszulfát szájon át történő alkalmazás esetén rosszul szívódik fel, így intravénásan kell beadni. A nátrium-tioszulfát intravénás infúzió végén a nátrium-tioszulfát plazmaszintje maximális, majd azt követően gyorsan csökken, a végső eliminációs felezési idő körülbelül 50 perc. A plazmaszint az infúziót követő 3–6 órán belül esik vissza a dózis beadása előtti szintre. A nátrium-tioszulfát vizelettel történő kiválasztásának több mint 95%-a a beadás utáni első 4 órában megy végbe. Ennek következtében a nátrium-tioszulfát 2 egymást követő napon történő alkalmazásakor az a plazmában nem halmozódik fel.

Gyermekeknél és felnőtteknél a 12,8 g/m²-nek megfelelő dózisú 15 perces infúzió után a nátrium-tioszulfát maximális plazmaszintje körülbelül 13 mM volt. A tioszulfát plazmaszintje dózisarányosan változik. Úgy tűnt, hogy az életkor nem befolyásolja a nátrium-tioszulfát maximális plazmaszintjét, illetve a beadást követő csökkenését. A gyermekek és serdülők növekedési és érési változóit magában foglaló PK populációs modell kimutatta, hogy a nátrium-tioszulfát infúzió végére becsült plazmaszintjei összhangban voltak a feltüntetett életkori és testtömeg-tartományokra vonatkozó ajánlott dózisszintek között.

Eloszlás

A nátrium-tioszulfát nem kötődik az emberi plazmafehérjékhez. A nátrium-tioszulfát szervesetlen só, és a tioszulfát anionok nem jutnak át könnyen a membránokon. Ezért úgy tűnik, hogy az eloszlási térfogat nagyrészt az extracelluláris térre korlátozódik, és felnőtteknél 0,23 l/ttkg-ra becsülhető. Állatoknál kimutatták, hogy a nátrium-tioszulfát eloszlik a cochleában. A vér-agy gáton vagy a placentán keresztüli eloszlás nem megy végbe vagy korlátozottan tűnik. A tioszulfát egy endogén vegyület, amely minden sejtben és szervben jelen van. Az endogén tioszulfát szérumszintje felnőtt önkénteseknél $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ volt.

Biotranszformáció

A nátrium-tioszulfát metabolitjait nem határozták meg a klinikai vizsgálatok keretében. A tioszulfát a ként tartalmazó aminosav-metabolizmus endogén köztes terméke. A tioszulfát metabolizmusában nincs jelen CYP enzim; a tioszulfát-szulfur-transzferáz és a tioszulfát-reduktáz aktivitás révén szulfittá metabolizálódik, ami gyorsan szulfáttá oxidálódik.

Elimináció

A nátrium-tioszulfát (tioszulfát) glomeruláris filtrációval eliminálódik. A beadást követően a vizeletben magas a tioszulfát szintje, és a nátrium-tioszulfát dózisának körülbelül fele a vizeletben változatlanul kinyerhető, majdnem az összes kiválasztódik az alkalmazást követő első 4 órán belül. A tioszulfát renális clearance-e jól összehasonlítható volt az inzulin clearance-ével a GFR mérése tekintetében.

Az endogén módon előállított tioszulfát epében való kiválasztása nagyon alacsony mértékű volt, és a nátrium-tioszulfát alkalmazása után nem növekedett. Tömegegyensúly-vizsgálatokat nem végeztek, de várhatóan a nem-renális clearance főként a szulfátok renális kiválasztódását eredményezi. A nátrium-tioszulfátban található szulfánként egy kis része az endogén celluláris kén anyagcsere részévé válhat.

Vesekárosodás

Haemodialysis alatt álló betegeknél a nátrium-tioszulfát teljes clearance-e $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/perc/ttkg}$ (dialízis nélkül) volt, szemben az egészséges önkénteseknél mért $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/perc/ttkg}$ értékkel. Ez a clearance lényegében hasonló volt az egészséges önkénteseknél megfigyelt nem-renális clearance-hez ($1,86 \pm 0,45 \text{ ml/perc/ttkg}$). A haemodialysis alatt álló betegeknél a glomeruláris filtráció hiányában ez csak a tioszulfát maximális plazmaszintjének körülbelül 25%-os emelkedését és a teljes expozíció közel kétszeres növekedését eredményezte. A tioszulfát plazmakoncentrációja tekinthető a készítmény hatásosságával kapcsolatos legfontosabb paraméternek. Továbbá a leggyakoribb mellékhatások a nátrium-tioszulfát alkalmazása melletti nátriumbevitellel és az egyidejű elektrolitegyensúly-hiánnyal köthetők össze (lásd 4.4 pont). Nem klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a dóziskorlátozó akut hatások a nátriumbevitelhez kapcsolódtak. A nátrium-tioszulfátot kizárólag ciszplatinnal végzett kemoterápia melletti alkalmazásra szánták. A ciszplatin ellenjavallt már fennálló vesekárosodásban szenvedő betegeknél, ezért a ciszplatin alkalmazásának hiányában a nátrium-tioszulfátot nem alkalmazzák náluk.

Májkárosodás

Nem áll rendelkezésre információ a nátrium-tioszulfát májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazásáról. Ugyanakkor a tioszulfát-szulfur-transzferáz/reduktáz aktivitás mindenütt jelen van, beleértve az olyan szöveteket, mint a vörösvérsejtek, a máj, a vese, a belek, az izom és az agy. Ezért a tioszulfát farmakokinetikai változásai a májkárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg korlátozottak és nem bírnak klinikai jelentőséggel.

Interakciós vizsgálatok

A nátrium-tioszulfát nem kötődik az emberi plazmafehérjékhez. A nátrium-tioszulfát kémiai tulajdonságai, valamint az arra vonatkozó megfigyelések, melyek szerint a nátrium-tioszulfát nem jut át könnyen a membránokon, és glomeruláris filtrációval választódik ki, valószínűtlenné teszik a membrán gyógyszertranszporterekkel való kölcsönhatást.

In vitro vizsgálatok

Citokróm P450 enzimek

A nátrium-tioszulfát induktora a CYP2B6 enzimnek, de a CYP1A2 vagy a CYP3A4 enzimnek nem. A nátrium-tioszulfát klinikailag releváns koncentrációkban nem inhibitora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 enzimeknek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás

A nátrium-tioszulfát nem volt genotoxikus egy *in vitro* bakteriális reverz mutációs vizsgálatban (Ames-teszt) metabolikus aktiválással vagy a nélkül, és nem volt klasztogén egy emberi perifériás limfocitákat felhasználó *in vitro* emlőssejt-vizsgálatban (testvérkromatida-csere).

Karcinogenitás

A nátrium-tioszulfát potenciális karcinogenitásának értékelése érdekében hosszú távú, állatokon végzett vizsgálatokat nem végeztek.

Termékenység csökkentése

Állatkísérletekből nem áll rendelkezésre elegendő információ a nátrium-tioszulfát intravénás infúzió termékenységre kifejtett hatásának értékeléséhez.

Fejlődésre kifejtett toxicitás

Állatkísérletekből nem áll rendelkezésre elegendő információ a nátrium-tioszulfát intravénás infúzió alkalmazása mellett a fejlődési kockázatok értékeléséhez.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

bórsav
injekcióhoz való víz
sósav (pH beállításához)
nátrium-hidroxid (pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Mikrobiológiai szempontból a készítményt felnyitás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2 °C – 8 °C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős.

A polivinil-klorid, etilén-vinil-acetát és poliolefin intravénás tasakokban tárolt készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban szabályozott szobahőmérsékleten 24 órán át bizonyított.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú, 100 ml-es, átlátszó injekciós üveg klórozott butil gumidugóval és lepattintható alumínium kupakkal lezárva. 100 ml oldatos infúziót tartalmaz injekciós üvegenként.

Az injekciós üvegek 1 injekciósüveget tartalmazó dobozokban kerülnek forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer steril, felhasználásra kész oldatos infúzió.

Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalmazásra alkalmas, és a fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1734/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 26

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

<{HH/ÉÉÉÉ}>

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Pedmarqsi 80 mg/ml oldatos infúzió
nátrium-tioszulfát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

8 g nátrium-tioszulfátot tartalmaz 100 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: bórsav, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 db injekciós üveg
8 g/100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra. Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Pedmarqsi nem alkalmazható 1 hónaposnál fiatalabb újszülötteknél.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1734/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**INJEKCIÓS ÜVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Pedmarqsi 80 mg/ml oldatos infúzió
nátrium-tioszulfát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

8 g nátrium-tioszulfátot tartalmaz 100 ml-es injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: bórsav, injekcióhoz való víz, sósav, nátrium-hidroxid
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió

1 db injekciós üveg
8 g/100 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra. Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A Pedmarqsi nem alkalmazható 1 hónaposnál fiatalabb újszülötteknél.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1734/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Batch

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Pedmarqsi 80 mg/ml oldatos infúzió nátrium-tioszulfát

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Pedmarqsi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Pedmarqsi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Pedmarqsi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Pedmarqsi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Pedmarqsi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Pedmarqsi hatóanyaga a nátrium-tioszulfát.

A Pedmarqsi-t a ciszplatin nevű daganatellenes gyógyszer okozta hallássérülés kockázatának csökkentésére alkalmazzák. Olyan, 1 hónap és 18 év közötti gyermekeknek és serdülőknek adják, akiket ciszplatinnal kezelnek szolid daganatok ellen, amelyek nem terjedtek át a szervezet más részeire.

2. Tudnivalók a Pedmarqsi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Pedmarqsi-t

ha a gyermek:

- allergiás a nátrium-tioszulfátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- egy hónaposnál fiatalabb csecsemő

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Pedmarqsi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a gyermek:

- a nátrium-tioszulfát előző adagjának beadását követően allergiás reakció tüneteit mutatta, például bőrkiütés, gyors szívverés, csalánkiütés vagy nehézlégzés lépett fel nála
- ismerten allergiás a szulfitoknak nevezett kémiai anyagokra – ez azt jelentheti, hogy Ön vagy a gyermek nagyobb valószínűséggel mutat allergiás reakciót erre a gyógyszerre
- gyenge veseműködéssel vagy súlyos vesebetegséggel küzd
- egy másik betegség miatt alacsony sótartalmú étrendet igényel

Egyéb gyógyszerek és a Pedmarqsi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, a jelenleg vagy nemrégiben Önnél vagy a gyermekénél alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszerekről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ez a gyógyszer nem alkalmazható, ha Ön vagy gyermeke terhes (illetve ha fennáll a terhesség lehetősége) vagy szoptat. Ez a gyógyszer csak ciszplatinnal végzett kemoterápia után alkalmazható, és a ciszplatin károsíthatja a magzatot. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy szükség van-e fogamzásgátlásra mind a kezelés alatt, mind pedig a kezelést követő 6 hónapban.

A Pedmarqsi bórsavat tartalmaz

Ez a gyógyszer bórsavat tartalmaz, amely hosszú ideig tartó alkalmazás esetén csökkentheti a termékenységet.

A Pedmarqsi nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 23 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz milliliterenként. Ez az 1–17 éves gyermekek és serdülők esetében a biztonságos napi nátriumbevitel 1–2%-ának, a 7–11 hónapos csecsemők esetében pedig 12%-ának felel meg.

3. Hogyan kell alkalmazni a Pedmarqsi-t?

Mielőtt Ön vagy gyermeke megkapja ezt a gyógyszert, hányás elleni gyógyszereket fog kapni a hányás megelőzése érdekében.

Ez a gyógyszer oldatos cseppinfúzió, amelyet orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ad be vénába. Ezt általában egy, a mellkas egyik vénájába helyezett csövön, úgynevezett centrális vénás katéteren keresztül végzik. Az infúzió időtartama 15 perc. A kezelést 6 órával a ciszplatin-infúzió befejezése után kezdik meg.

A gyógyszer adagját az Ön m^2 -ben kifejezett mérete (testfelülete) alapján határozzák meg, amelyet a testmagasság és a testtömeg alapján számítanak ki.

A legalább 10 kg testtömegű betegek esetében az ajánlott adag $12,8 \text{ g/m}^2$.

Az ajánlott adag 5 kg és 10 kg közötti testtömegű betegeknél $9,6 \text{ g/m}^2$.

Az ajánlott adag 5 kg-nál kisebb testtömegű betegeknél $6,4 \text{ g/m}^2$.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön vagy gyermeke számára megfelelő adagot.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Pedmarqsi-t kap

Mivel az adagot egészségügyi szakemberek határozzák meg és ellenőrzik, nem valószínű, hogy Ön vagy gyermeke nem megfelelő mennyiséget kap. Túladagolás esetén Önnél vagy gyermekénél hányinger, hányás, a vér nátrium-, foszfát- vagy káliumszintjének megváltozása, vérnyomás-változás vagy vérsavasodás (metabolikus acidózis) alakulhat ki; ez utóbbi hányingert, hányást, álmoságot és légszomjat okozhat. Kezelőorvosa tüneti kezelést adhat Önnek vagy gyermekének ezekre a mellékhatásokra.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Ha Önnek vagy gyermekének súlyos allergiás reakciója van erre a gyógyszerre, amely olyan tünetekkel jár, mint például a bőrkkiütés, a mellkasi szorító érzés, a zihálás, a légszomj vagy a fázás, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

További mellékhatások

A gyógyszer alkalmazása során előforduló további mellékhatások általában enyhék. Az Ön vagy gyermeke által tapasztalt mellékhatások a következők lehetnek:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- hányinger;
- hányás;
- vérvizsgálat által kimutatott csökkent foszfát- vagy káliumszint;
- vérvizsgálat által kimutatott megnövekedett nátriumszint.

Gyakori (100 betegből több mint 1-et érinthet):

- megemelkedett vagy csökkent vérnyomás;
- vérvizsgálat által kimutatott csökkent kalciumszint;
- vérsavasodás (metabolikus acidózis), amely hányingert, hányást, álmoságot és légszomjat okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. **A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.** A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Pedmarqsi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Pedmarqsi?

- A készítmény hatóanyaga a nátrium-tioszulfát vízmentes formában. 8 g nátrium-tioszulfátot tartalmaz 100 ml-es injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők:
 - bórsav (0,25 mg/ml)
 - injekcióhoz való víz
 - sósav és nátrium-hidroxid a pH beállításához (lásd 2. pont; A Pedmarqsi nátriumot tartalmaz).

Milyen a Pedmarqsi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer oldatos infúzió.

Ez a gyógyszer átlátszó és színtelen, steril oldat, amely gumidugóval és alumínium lepattintható külső kupakkal lezárt, átlátszó injekciós üvegekben kerül forgalomba. Minden doboz egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: <{HH/ÉÉÉÉ}>

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

<----->

Az alábbi információk **kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

Adagolás és alkalmazás

A gyógyszer alkalmazásának a ciszplatinnal végzett kemoterápiához viszonyított ideje

A nátrium-tioszulfát alkalmazásának a ciszplatinnal végzett kemoterápiához viszonyított időzítése kritikus fontosságú.

Ha a nátrium-tioszulfát alkalmazására:

- a ciszplatin-infúzió beadása után kevesebb mint 6 órával kerül sor: a nátrium-tioszulfát csökkentheti a ciszplatin daganat elleni hatásosságát.
- a ciszplatin-infúzió beadása után több mint 6 órával kerül sor: nem biztos, hogy a nátrium-tioszulfát hatékony lesz az ototoxicitás megelőzésében.

A nátrium-tioszulfátot legfeljebb 6 órás ciszplatin-infúzió után adja be. Ne alkalmazzon nátrium-tioszulfátot, ha:

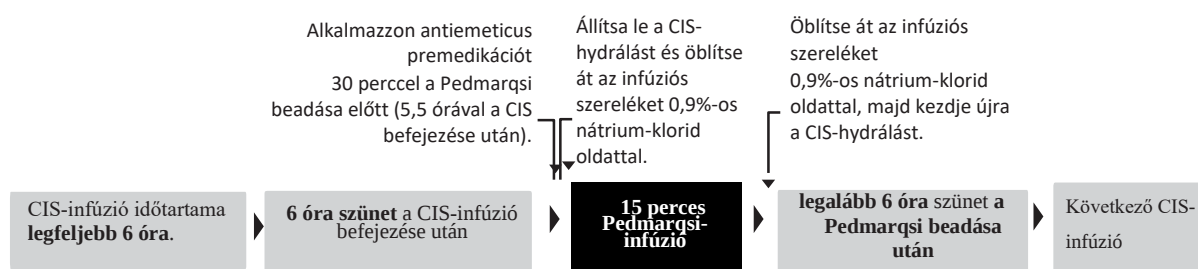
- a ciszplatin-infúzió időtartama meghaladja a 6 órát, vagy
- a következő ciszplatin-infúzióra a tervek szerint 6 órán belül sor kerül.

Amennyiben a ciszplatint egymást követő napokon alkalmazzák, a nátrium-tioszulfát infúzió beadása után legalább 6 órát kell várni a következő ciszplatin-infúzió alkalmazása előtt.

A ciszplatin-infúzió befejezése után:

- A nátrium-tioszulfát beadása előtt 30 perccel, azaz a ciszplatin-infúzió befejezését követően 5,5 órával nagyon hatékony, kombinációs, intravénás antiemeticus kezelést kell biztosítani (lásd az alkalmazási előírást 4.4 pontját).
- Ez a gyógyszer felhasználásra kész oldatos infúzió.
- Felhasználás előtt ellenőrizze szemrevételezéssel az injekciós üveg tartalmát, hogy ne tartalmazzon részecskéket, illetve ne legyen elszíneződve.
- Fecskendőben vagy üres, steril infúziós zsákban készítse elő a kezeléshez szükséges megfelelő adag nátrium-tioszulfátot tartalmazó oldatos infúziót az injekciós üveg(ek) felhasználásával.
- Állítsa le a ciszplatin-infúzió melletti hydrálást, és öblítse át az infúziós szerelvényt 0,9%-os nátrium-klorid oldattal.
- Adja be a nátrium-tioszulfát infúziót 15 perc alatt (6 órával a ciszplatin-infúzió befejezését követően).

- Öblítse át az infúziós szerelékét 0,9%-os nátrium-klorid oldattal, majd rögtön ezt követően kezdje újra a ciszplatin-infúzióhoz szükséges hydrálást.



CIS = ciszplatin

Lásd „A gyógyszer alkalmazásának a ciszplatinnal végzett kemoterápiához viszonyított ideje” című részt a nátrium-tioszulfát alkalmazásának időzítésére vonatkozó kritikus fontosságú információkkal kapcsolatban.

Ez a gyógyszer 8 g mint 80 mg/ml adagot tartalmazó egyszeri használatos injekciós üvegben kapható. A ciszplatin által kiváltott ototoxicitás megelőzésére alkalmazott nátrium-tioszulfát ajánlott adagja a testtömeg alapján, és az alábbi táblázat szerint kell a testfelületre vetítve meghatározni:

Nátrium-tioszulfát intravénás infúzió ajánlott dózisa

Testtömeg	Dózis	Mennyiség
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5–10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

A gyógyszer alkalmazására, kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatások

Ezt a gyógyszert egyszeri alkalmazásra szánták. Az oldat fel nem használt mennyiségét a helyi előírásoknak megfelelően kell megsemmisíteni.

A polivinil-klorid, etilén-vinil-acetát és poliolefin intravénás tasakokban tárolt készítmény kémiai és fizikai stabilitása felhasználásra kész állapotban szabályozott szobahőmérsékleten 24 órán át bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt felnyitás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért – ami rendszerint nem lehet hosszabb 2 °C – 8 °C-on 24 óránál – a felhasználó a felelős.