

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino da 100 mL contiene 8 g di sodio tiosolfato come sale anidro.

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 80 mg di sodio tiosolfato.

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 0,25 mg di acido borico e 23 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

La soluzione per infusione è una soluzione limpida, incolore e sostanzialmente priva di particolato, con pH 7,7-9,0 e osmolalità 980-1200 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pedmarqsi è indicato per la prevenzione dell'ototossicità indotta da chemioterapia con cisplatino in pazienti di età compresa tra 1 mese e 18 anni, con tumori solidi localizzati non metastatici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pedmarqsi è destinato esclusivamente all'uso ospedaliero e deve essere utilizzato sotto la supervisione di un medico adeguatamente qualificato.

### Posologia

La dose raccomandata di sodio tiosolfato per la prevenzione dell'ototossicità indotta da cisplatino è calcolata sulla base del peso e normalizzata alla superficie corporea totale, secondo la tabella seguente:

**Tabella 1. Dose raccomandata di sodio tiosolfato per infusione endovenosa**

Peso corporeo	Dose	Volume
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 mL/m <sup>2</sup>
da 5 a 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 mL/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 mL/m <sup>2</sup>

Il sodio tiosolfato deve essere somministrato come infusione endovenosa di 15 minuti, 6 ore dopo il completamento di ogni somministrazione di cisplatino, quando il cisplatino viene infuso per non più di 6 ore (*vedere Modo di somministrazione*).

Si raccomanda il pre-trattamento con antiemetici per ridurre l'incidenza di nausea e vomito (vedere paragrafo 4.4).

## Popolazioni speciali

### *Neonati pretermine e a termine dalla nascita fino a meno di 1 mese di età*

Sodio tiosolfato è controindicato nei neonati pretermine e a termine dalla nascita a meno di 1 mese di età (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2). A causa del sodio contenuto nel sodio tiosolfato, nei pazienti con compromissione renale esiste un maggiore rischio di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4).

### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica non è raccomandato alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

## Modo di somministrazione

Per uso endovenoso.

Data la formulazione ipertonica si raccomanda la somministrazione attraverso una vena centrale.

Sodio tiosolfato viene somministrato sotto forma di infusione di 15 minuti.

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

### *Tempo della somministrazione in relazione a cisplatino*

La tempistica della somministrazione di sodio tiosolfato rispetto alla chemioterapia con cisplatino è fondamentale.

Se sodio tiosolfato viene somministrato

- meno di 6 ore dopo la fine dell'infusione di cisplatino: può ridurre l'efficacia di cisplatino nei confronti del tumore
- più di 6 ore dopo la fine dell'infusione di cisplatino: può non essere efficace nel prevenire l'ototossicità

Sodio tiosolfato deve essere usato solo dopo un'infusione di cisplatino di durata pari a 6 ore o inferiore. Non usare sodio tiosolfato se:

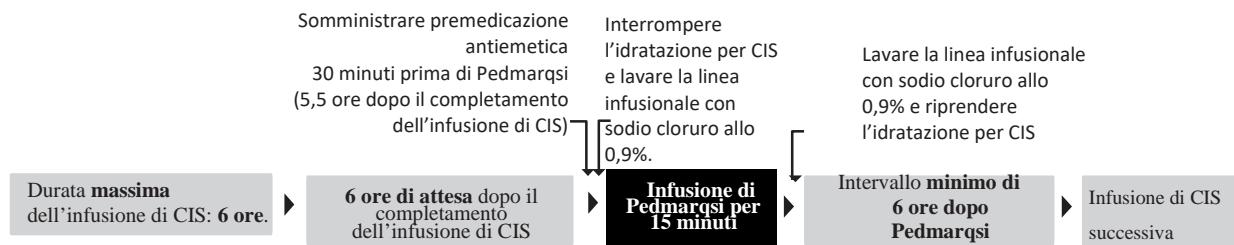
- la durata dell'infusione di cisplatino è superiore a 6 ore, o
- una successiva infusione di cisplatino è prevista entro 6 ore

Quando cisplatino viene somministrato in giorni consecutivi deve essere garantito un intervallo minimo di 6 ore dopo l'infusione di sodio tiosolfato prima di somministrare una successiva infusione di cisplatino.

Al termine dell'infusione di cisplatino:

- somministrare una terapia antiemetica endovenosa multiagente altamente efficace 30 minuti prima della somministrazione di sodio tiosolfato, ossia 5,5 ore dopo il completamento dell'infusione di cisplatino (vedere paragrafo 4.4)
- Questo medicinale è una soluzione per infusione pronta per l'uso
- Ispezionare visivamente il contenuto del/dei flaconcino/i per verificare l'assenza di particelle e di decolorazione prima della somministrazione
- Preparare la dose necessaria di sodio tiosolfato dal/dai flaconcino/i, in una siringa o aggiungerli a una sacca per infusione sterile vuota
- Interrompere il liquido di idratazione per cisplatino e lavare la linea infusionale con sodio cloruro allo 0,9%

- Infondere sodio tiosolfato nell'arco di 15 minuti (6 ore dopo il completamento dell'infusione di cisplatino)
- Lavare la linea infusionale con sodio cloruro allo 0,9% e riprendere subito dopo l'idratazione per cisplatino



CIS = cisplatino

#### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Neonati di età inferiore a 1 mese a causa del rischio di ipernatremia (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Ipersensibilità

Negli studi clinici, dopo la somministrazione di sodio tiosolfato, sono state segnalate reazioni da ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8). I sintomi includevano eruzione cutanea, tachicardia, brividi e dispnea.

Sodio tiosolfato può contenere tracce di sodio solfito che, raramente, può provocare varie reazioni da ipersensibilità e broncospasmo. La sensibilità al solfito è osservata più frequentemente negli asmatici rispetto alle persone non asmatiche.

In caso di reazione allergica, gli antistaminici (ad es., difenidramina) e steroidi devono essere immediatamente disponibili per la somministrazione, come clinicamente indicato.

Se la reazione di ipersensibilità è tale da consentire al paziente di continuare con sodio tiosolfato dopo la successiva somministrazione di cisplatino, deve essere somministrata una pre-medicazione con antistaminici e steroidi e il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione.

##### Squilibrio elettrolitico

Una dose di 12,8 g/m<sup>2</sup> fornisce un carico di sodio di 162 mmol/m<sup>2</sup>, una dose di 9,6 g/m<sup>2</sup> fornisce un carico di sodio di 121 mmol/m<sup>2</sup> e una dose di 6,4 g/m<sup>2</sup> fornisce un carico di sodio di 81 mmol/m<sup>2</sup>. L'equilibrio elettrolitico e la pressione arteriosa devono essere attentamente monitorati e, nell'ambito di un ciclo di trattamento, sodio tiosolfato non deve essere somministrato se, al basale, prima della somministrazione di sodio tiosolfato, il livello sierico di sodio è > 145 mmol/litro.

Nei pazienti di età < 1 mese l'omeostasi del sodio è meno sviluppata; pertanto, sodio tiosolfato è controindicato nei neonati (vedere paragrafo 4.3).

Anche i livelli sierici di magnesio, potassio e fosfato devono essere monitorati e, se necessario, deve essere somministrata un'integrazione, poiché la combinazione del carico di liquidi in bione alla chemioterapia a base di cisplatino e la somministrazione di sodio tiosolfato possono causare alterazioni elettrolitiche transitorie.

## Nausea e vomito

Con l'infusione di sodio tiosolfato, a causa degli elevati livelli di sodio somministrati in un breve arco di tempo, possono essere osservati aumenti transitori dell'incidenza e della severità di nausea e vomito, (vedere paragrafo 4.8). In aggiunta a qualunque profilassi antiemetica somministrata prima della somministrazione di cisplatino, nei 30 minuti precedenti la somministrazione di sodio tiosolfato devono essere somministrati ulteriori antiemetici multiagente. Nausea e vomito tendono a cessare presto dopo il termine dell'infusione di sodio tiosolfato.

## Compromissione renale

È noto che il sodio tiosolfato viene escreto sostanzialmente per via renale (vedere paragrafo 5.2); pertanto, il rischio di reazioni avverse può essere maggiore nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Poiché la chemioterapia con cisplatino è associata a tossicità renale, deve essere usata cautela e deve essere monitorata la funzionalità renale e, con un attento monitoraggio degli elettroliti se la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) scendesse al di sotto di 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,25 mg/mL di acido borico come tampone. L'acido borico, quando viene somministrato cronicamente a dosi superiori a 0,2 mg/kg/die, può avere effetti sulla fertilità. Questo medicinale viene somministrato a intermittenza, nell'arco di 6 mesi, tra 6 e 30 volte, in associazione alla chemioterapia a base di cisplatino. Insieme all'acido borico derivante dall'acqua potabile, la quantità totale è pari a 0,17-0,22 mg/kg/die, a seconda dell'età e delle dimensioni del bambino.

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio per mL, equivalente all'1,15% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Ciò equivale anche all'1,15-2,1% dell'assunzione giornaliera sicura in base alle raccomandazioni dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), pari a 1,1-2 g di sodio per i bambini di età compresa tra 1 e 17 anni ed equivalenti all'11,5% dell'assunzione giornaliera sicura in base alle raccomandazioni dell'EFSA, pari a 0,2 g per i neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi. Tutto ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sodio tiosolfato deve essere somministrato esclusivamente almeno 6 ore dopo la fine dell'infusione di cisplatino. Sodio tiosolfato non deve essere somministrato se cisplatino viene infuso per più di 6 ore o se la successiva infusione di cisplatino è prevista entro 6 ore (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione ritardata previene la potenziale interferenza con l'efficacia della chemioterapia a base di cisplatino nei confronti del tumore.

Non sono stati effettuati altri studi d'interazione farmacologica. Sono improbabili interazioni farmacocinetiche rilevanti, poiché la somministrazione di sodio tiosolfato è poco frequente e avviene solo in associazione con cisplatino e il sodio tiosolfato viene rapidamente eliminato entro alcune ore dalla somministrazione. Sodio tiosolfato, potenzialmente, induce il CYP2B6 (vedere paragrafo 5.2).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di sodio tiosolfato in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva con l'infusione endovenosa di sodio tiosolfato (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di sodio tiosolfato durante la gravidanza.

Sodio tiosolfato è destinato ad essere somministrato esclusivamente in associazione alla chemioterapia a base di cisplatino. Cisplatino non è usato durante la gravidanza a meno che il medico ritenga che il

rischio in una singola paziente sia clinicamente giustificato. I pazienti trattati con cisplatino devono essere avvertiti circa la necessità di usare misure contraccettive adeguate durante il trattamento e per i 6 mesi successivi al trattamento con cisplatino, poiché cisplatino è embriotossico e fetotossico.

#### Allattamento

Non è noto se sodio tiosolfato emetaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di sodio tiosolfato durante l'allattamento.

Sodio tiosolfato è destinato a essere somministrato esclusivamente in associazione alla chemioterapia a base di cisplatino, durante la quale, nelle pazienti, l'allattamento con latte materno è controindicato.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sugli effetti di sodio tiosolfato sulla fertilità. Gli studi sugli animali non forniscono informazioni sufficienti per valutare gli effetti dell'infusione endovenosa di sodio tiosolfato sulla fertilità.

Sodio tiosolfato è destinato a essere somministrato esclusivamente in associazione alla chemioterapia a base di cisplatino. È noto che il trattamento con cisplatino incide negativamente sulla fertilità.

Questo medicinale contiene 0,25 mg/mL di acido borico che, in caso di somministrazione cronica a dosi superiori a 0,2 mg/kg/die, può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Sodio tiosolfato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con una frequenza  $\geq 1$  caso ogni 10 pazienti sono vomito (44%), nausea (23%), ipokaliemia (21%) ipernatriemia (19%), ipofosfatemia (18%) e ipersensibilità (11%).

In uno degli studi clinici (braccio di trattamento SIOPEL 6) è stato osservato un caso grave di ipersensibilità che ha portato all'interruzione del trattamento.

##### Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 sotto riportata fa riferimento alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC) e livello di Termine Preferito (PT) e alla frequenza. Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

##### **Tabella 2. Reazioni avverse dagli studi clinici**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Effetto indesiderato</b>	<b>Frequenza</b>
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Molto comune (11%)
	Ipokaliemia	Molto comune (21%)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipernatremia	Molto comune (19%)
	Ipofosfatemia	Molto comune (18%)
	Acidosi metabolica	Comune (3%)
	Ipocalcemia	Comune (7%)
Patologie vascolari	Ipertensione	Comune (2%)
	Ipotensione	Comune (2%)
Patologie gastrointestinali	Vomito	Molto comune (44%)
	Nausea	Molto comune (23%)

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Nausea e vomito*

La somministrazione di sodio tiosolfato è associata ad una elevata incidenza di nausea e vomito, che tendono presto a cessare dopo la conclusione dell'infusione di sodio tiosolfato (vedere paragrafo 4.4).

##### *Ipernatremia*

Una dose di 12,8 g/m<sup>2</sup> fornisce un carico di sodio di 162 mmol/m<sup>2</sup>, una dose di 9,6 g/m<sup>2</sup> fornisce un carico di sodio di 121 mmol/m<sup>2</sup> e una dose di 6,4 g/m<sup>2</sup> fornisce un carico di sodio di 81 mmol/m<sup>2</sup>. Negli studi clinici, dosi di sodio tiosolfato equivalenti a queste hanno determinato un aumento lieve e transitorio dei livelli sierici di sodio, indipendentemente dall'età, dalla superficie corporea, dal peso corporeo, dalla dose giornaliera totale di sodio tiosolfato o dal ciclo di cisplatino. I livelli di sodio tornano al valore basale entro 18 o 24 ore dopo la somministrazione.

##### *Squilibrio elettrolitico*

Ipofosfatemia e ipokaliemia sono molto comuni dopo il trattamento con sodio tiosolfato. L'equilibrio elettrolitico e la pressione arteriosa devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Si prevede che dosi eccessive di sodio tiosolfato possano provocare nausea e vomito severi, squilibrio elettrolitico, variazioni della pressione arteriosa e acidosi. Il trattamento di un sovradosaggio deve consistere in misure generali di supporto, incluse la somministrazione di liquidi e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di sodio tiosolfato.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica:Antidoti, codice ATC: V03AB06

##### Meccanismo d'azione

Il meccanismo di protezione del sodio tiosolfato contro l'ototossicità non è pienamente compreso, ma può includere un aumento dei livelli di antiossidanti endogeni, l'inibizione dello stress ossidativo intracellulare e l'interazione diretta tra cisplatino e il gruppo tiolo del sodio tiosolfato per produrre composti del platino inattivi.

L'incubazione concomitante di sodio tiosolfato con cisplatino ha ridotto nelle cellule tumorali, *in vitro*, la citotossicità di cisplatino; a queste colture, ritardare l'aggiunta di sodio tiosolfato ha impedito l'effetto protettivo.

#### Effetti farmacodinamici

Non sono disponibili informazioni farmacodinamiche cliniche oltre a quelle fornite nel paragrafo relativo al meccanismo d'azione.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di di sodio tiosolfato (STS) nella prevenzione della ototossicità indotta da cisplatino (CIS) è stata studiata in due studi multicentrici in cui 112 pazienti pediatrici con vari tipi di tumori solidi sono stati trattati con STS, dopo ogni somministrazione di CIS. La sicurezza è stata stabilita utilizzando da 1 a 5 dosi di sodio tiosolfato per ciclo di chemioterapia, con regimi che variavano da 1 dose di CIS + STS per ciclo a 5 dosi di CIS + STS per ciclo.

##### *Studio 1 (SIOPEL 6) – Studio principale (pivotal)*

Lo studio 1 era uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, per valutare l'efficacia e la sicurezza di STS nella riduzione della ototossicità nei bambini sottoposti a chemioterapia con CIS per epatoblastoma a rischio standard (*standard risk hepatoblastoma, SR-HB*). Erano reclutabili i bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni con HB di nuova diagnosi confermato istologicamente. I bambini sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere STS dopo ogni dose di CIS (braccio CIS + STS) o a ricevere solo CIS.

CIS è stato somministrato sotto forma di infusione endovenosa di 6 ore. Sono stati somministrati quattro cicli di CIS prima dell'intervento e altri 2 cicli post-intervento.

Nel braccio CIS + STS, l'infusione endovenosa di STS è stata somministrata nell'arco di 15 minuti, con inizio 6 ore dopo il completamento di ciascuna infusione di CIS. Le dosi di STS dipendevano dal peso del bambino, secondo lo schema seguente: i bambini di peso  $> 10$  kg hanno ricevuto un equivalente di  $12,8 \text{ g/m}^2$  di STS, i bambini di peso compreso tra  $\geq 5$  e  $\leq 10$  kg hanno ricevuto un equivalente di  $9,6 \text{ g/m}^2$  di STS e i bambini di peso  $< 5$  kg hanno ricevuto un equivalente di  $6,4 \text{ g/m}^2$  di STS.

Sono stati registrati in totale 129 bambini, dei quali 114 sono stati randomizzati (61 pazienti nel braccio CIS + STS e 53 pazienti nel braccio solo CIS). Dei 114 pazienti randomizzati, 5 si sono ritirati prima del trattamento: 2 pazienti per revoca del consenso dei genitori, 2 pazienti per riclassificazione come HB ad alto rischio e 1 per inidoneità.

La perdita dell'udito è stata definita come grado di Brock  $\geq 1$  (*Brock Grade*) misurato attraverso valutazioni audiologiche alla fine del trattamento in studio 0, se successivo, al raggiungimento di un'età di almeno 3,5 anni, quando un risultato affidabile poteva essere ottenuto. La percentuale di bambini nel braccio CIS + STS con perdita dell'udito a un'età  $\geq 3,5$  anni (20 bambini [35,1%]) era circa la metà rispetto al braccio con solo CIS (35 bambini [67,3%]) (tabella 3). Sono state valutate anche la sopravvivenza libera da eventi e la sopravvivenza globale (*overall survival, OS*).

**Tabella 3. Sintesi della popolazione di pazienti e della perdita dell'udito nello studio 1**

	sol CIS	CIS + STS
<b>Popolazione di pazienti</b>		
N (popolazione secondo l'intenzione a trattare/ <i>intention-to-treat population</i> )	52	57
Età (anni), mediana (min, max)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Peso (kg) (media, DS)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (popolazione trattata)	56	53
Numero di cicli di CIS (media, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Dose cumulativa di CIS (mg/m <sup>2</sup> ) (media, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Dose cumulativa di STS (g/m <sup>2</sup> ) (media, DS)	--	85,149 (24,390)
<b>Pazienti che manifestavano perdita dell'udito</b>		
N (popolazione secondo l'intenzione a trattare <i>intent-to-treat population</i> )	52	57
Sì, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
No, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Rischio relativo (IC al 95 %)		0,521 (0,349; 0,778)
Valore p ( <i>p-value</i> )		< 0,001

Il rischio di perdita dell'udito era inferiore nel braccio CIS + STS rispetto al braccio solo CIS, in misura statisticamente significativa, corrispondente a un rischio inferiore in misura clinicamente significativa del 48% che dopo il trattamento con STS.

A una mediana di osservazione (*follow-up*) di 4,27 anni, il rapporto di rischio (*hazard ratio*) fra i bracci di trattamento per la sopravvivenza libera da eventi (*event-free survival*, EFS) era pari a [(CIS + STS vs solo CIS): 0,96; IC al 95%: 0,42; 2,23] e per la sopravvivenza globale (OS) (hazard ratio: 0,48; IC al 95%: 0,09; 2,61).

#### *Studio 2 (COG ACCL0431) – Studio di supporto*

Lo studio 2 era uno studio multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, per valutare l'efficacia e la sicurezza di STS nella prevenzione della perdita dell'udito nei bambini sottoposti a chemioterapia con CIS per il trattamento di tumore a cellule germinali di nuova diagnosi (25,6%), epatoblastoma (5,6%), medulloblastoma (20,8%), neuroblastoma (20,8%), osteosarcoma (23,2%), tumore atipico teratoide/rabdoide (1,6%), carcinoma del plesso corioideo (0,8%) e astrocitoma anaplastico (0,8%), o qualsiasi altro tumore maligno trattato con CIS; il 7,5% era stato precedentemente sottoposto a irradiazione cranica. Erano soggetti di studio idonei i bambini di età compresa tra 1 e 18 anni e destinati a ricevere un regime di chemioterapia comprendente una dose cumulativa di CIS  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup>, con dosi di CIS individuali da infondere nell'arco di  $\leq 6$  ore. I bambini erano stati randomizzati nel rapporto 1:1 per ricevere STS 6 ore dopo ciascuna dose di CIS (CIS + STS) o chemioterapia che includeva CIS, senza successivo STS (solo CIS).

CIS è stato somministrato in base ai protocolli per il trattamento oncologico, specifici per la malattia, utilizzati dai centri al momento. Nel caso in cui fossero programmate dosi giornaliere ripetute di CIS, il protocollo prevedeva un intervallo di almeno 10 ore tra un'infusione di STS e l'inizio dell'infusione di CIS del giorno successivo.

Nel braccio CIS + STS, 10,2 g/m<sup>2</sup> di STS sono stati somministrati per infusione endovenosa nell'arco di 15 minuti, con inizio 6 ore dopo il completamento di ciascuna infusione di CIS. Era prevista una riduzione della dose per i bambini che, secondo il protocollo terapeutico, ricevevano CIS sulla base dei kg di peso corporeo a causa della giovane età o del basso peso corporeo, pari a 341 mg/kg di STS.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) era la proporzionale incidenza della perdita dell'udito tra il braccio CIS + STS e il braccio solo CIS, come definito dalla comparazione dei criteri dell'*American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)*, valutati al basale e 4 settimane dopo il ciclo finale di cisplatino. Sono state valutate anche l'EFS, ossia la presenza o l'assenza di progressione del tumore, o di recidiva o di sviluppo di neoplasie maligne successive, e la OS.

Nello studio sono stati registrati un totale di 131 bambini, 125 dei quali sono stati randomizzati (61 pazienti nel braccio CIS + STS e 64 pazienti nel braccio solo CIS). Dei 125 pazienti randomizzati, 2 si sono ritirati prima del trattamento: 1 paziente per revoca del consenso dei genitori e 1 per decisione dello sperimentatore.

Nei 104 pazienti che erano stati sottoposti all'osservazione (*follow-up*), alla valutazione dell'udito, basale e dopo 4 settimane, la percentuale di bambini nel braccio CIS + STS con perdita dell'udito (14 pazienti [28,6%]) era pari a circa la metà della percentuale osservata nel braccio solo CIS (31 pazienti [56,4%]) (tabella 4).

**Tabella 4. Sintesi della popolazione di pazienti e della perdita dell'udito nello studio 2**

	<b>solo CIS</b>	<b>CIS + STS</b>
<b>Popolazione di pazienti</b>		
N (popolazione secondo l'intenzione a trattare/ <i>intention-to-treat population</i> )	64	61
Età (anni), mediana (min, max)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (popolazione secondo l'intenzione a trattare/ <i>intention-to-treat population</i> )	64	59
Peso (kg) (media, DS)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (popolazione di sicurezza)	64	59
Numero di cicli di CIS (media, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Dose di CIS cumulativa (mg/m <sup>2</sup> ) (media, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Dose cumulativa di STS (g/m <sup>2</sup> ) (media, DS)	--	108,23 (80,24)
<b>Pazienti che hanno manifestato perdita dell'udito</b>		
N (popolazione di efficacia)	55	49
Sì, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
No, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Rischio relativo (IC al 95 %)		0,516 (0,318; 0,839)
Valore p ( <i>p</i> -value)		0,0040

Il rischio di perdita dell'udito era inferiore nel braccio CIS + STS rispetto al braccio solo CIS, in misura statisticamente significativa, corrispondente a un rischio inferiore in misura clinicamente significativa del 48% che dopo il trattamento con STS.

A una mediana di osservazione (*follow-up*) di 5,33 anni, il rapporto di rischio (*hazard ratio*) nell'EFS fra i bracci di trattamento era pari a [(CIS + STS vs solo CIS): 1,27; IC al 95%: 0,73; 2,18]. È stata osservata una disparità nell'OS (hazard ratio: 1,79; IC al 95%: 0,86; 3,72). Nei pazienti classificati a posteriori (*post hoc*) con malattia localizzata, il rapporto dirischio (*hazard ratio*) fra i bracci di trattamento nell'EFS è stato pari a [1,02; IC al 95%: 0,49; 2,15 e nell'OS (hazard ratio: 1,23; IC al 95%: 0,41; 3,66)].

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Sodio tiosolfato è scarsamente assorbito dopo somministrazione orale e deve essere somministrato per via endovenosa. Al termine di un'infusione endovenosa di sodio tiosolfato, i livelli plasmatici di sodio tiosolfato sono massimi e, in seguito, diminuiscono rapidamente con un'emivita di eliminazione terminale di circa 50 minuti. Il ritorno ai livelli pre-dose si realizza entro 3-6 ore dall'infusione. Più del 95% dell'escrezione di sodio tiosolfato nelle urine si realizza entro le prime 4 ore successive alla somministrazione. Pertanto, non vi è accumulo plasmatico quando sodio tiosolfato viene somministrato per 2 giorni consecutivi.

Nei bambini e negli adulti, dopo un'infusione di 15 minuti di una dose equivalente a 12,8 g/m2, i massimi livelli plasmatici di sodio tiosolfato erano di circa 13 mM. I livelli plasmatici di tiosolfato variano in modo proporzionale alla dose. L'età non sembra influenzare i massimi livelli plasmatici di sodio tiosolfato, né il suo successivo calo. Per la popolazione pediatrica, un modello farmacocinetico di popolazione che include le variabili di crescita e maturazione, ha mostrato che, al termine dell'infusione, i livelli plasmatici previsti di sodio tiosolfato erano coerenti per tutti i livelli di dose raccomandati per l'età e per gli intervalli di peso corporeo indicati.

### Distribuzione

Sodio tiosolfato non si lega alle proteine plasmatiche umane. Sodio Tiosolfato è un sale inorganico e gli anioni tiosolfato non attraversano facilmente le membrane. Pertanto, il volume di distribuzione sembra ampiamente confinato agli spazi extracellulari ed è stimato, negli adulti, in 0,23 L/kg. Negli animali è stata osservata la distribuzione di sodio tiosolfato nella coclea. La distribuzione attraverso la barriera ematoencefalica o la placenta appare assente o limitata. Tiosolfato è un composto endogeno presente in modo ubiquitario in tutte le cellule e in tutti gli organi. In volontari adulti, i livelli sierici endogeni di tiosolfato erano pari a  $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ .

### Biotrasformazione

I metaboliti di sodio tiosolfato non sono stati determinati nell'ambito di studi clinici. Tiosolfato è un prodotto endogeno, intermedio del metabolismo degli amminoacidi contenenti zolfo. Il metabolismo di tiosolfato non coinvolge gli enzimi del CYP; viene metabolizzato attraverso l'attività della tiosolfato-solfotransferasi e della tiosolfato reduttasi a solfito, che viene rapidamente ossidato in sulfato.

### Eliminazione

Sodio tiosolfato (tiosolfato) viene escreto attraverso filtrazione glomerulare. Dopo la somministrazione, i livelli di tiosolfato sono elevati nelle urine e circa la metà della dose di sodio tiosolfato viene recuperata immodificata nelle urine, quasi tutta escreta entro le prime 4 ore dopo la somministrazione. Quale misura per la GFR, la *clearance* renale di tiosolfato è in linea con la *clearance* dell'inulina.

L'escrezione di tiosolfato endogeno nella bile è stata molto bassa e non è aumentata dopo la somministrazione di sodio tiosolfato. Non sono stati effettuati studi sul bilancio della massa, ma si prevede che la *clearance* non renale determini principalmente l'escrezione renale di sulfati. Una piccola parte dello zolfo-sulfano di tiosolfato di sodio può entrare a far parte del metabolismo cellulare endogeno dello zolfo.

### Compromissione renale

Nei pazienti in emodialisi la *clearance* totale di sodio tiosolfato è stata di  $2,04 \pm 0,72 \text{ mL/min/kg}$  (al di fuori della dialisi), rispetto a  $4,11 \pm 0,77 \text{ mL/min/kg}$  nei volontari sani. Nei volontari sani, tale *clearance* era essenzialmente simile alla *clearance* non renale osservata ( $1,86 \pm 0,45 \text{ mL/min/kg}$ ). Nei pazienti in emodialisi, in assenza di qualunque filtrazione glomerulare, ciò ha determinato solo un aumento di circa il 25% dei livelli plasmatici massimi di tiosolfato e un aumento di quasi 2 volte dell'esposizione totale. La concentrazione plasmatica di tiosolfato è ritenuta essere il parametro più importante associato all'efficacia del prodotto. Inoltre, con la somministrazione di sodio tiosolfato, le reazioni avverse più frequenti sono ritenute correlate al carico di sodio ed ai concomitanti squilibri elettrolitici (vedere paragrafo 4.4). Studi preclinici hanno indicato che gli effetti acuti limitanti la dose erano correlati all'apporto di sodio. Sodio tiosolfato è destinato a essere somministrato esclusivamente in associazione alla chemioterapia a base di cisplatino. Cisplatino è controindicato nei pazienti con compromissione renale preesistente e, pertanto, sodio tiosolfato non verrebbe somministrato in assenza della somministrazione di cisplatino.

### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica non sono disponibili informazioni sull'uso di sodio tiosolfato. Tuttavia, l'attività della tiosolfato-solfotransferasi/reduttasi è ubiquitaria, inclusi i tessuti quali globuli rossi, fegato, rene, intestino, muscolo e cervello. Pertanto, nei pazienti con compromissione epatica, le variazioni della farmacocinetica di tiosolfato sono verosimilmente limitate e senza rilevanza clinica.

### Studi di interazione

Sodio tiosolfato non si lega alle proteine plasmatiche umane. Le proprietà chimiche di sodio tiosolfato, unitamente alle osservazioni che sodio tiosolfato non si distribuisce facilmente tra le barriere di membrana ed è escreto attraverso filtrazione glomerulare, rendono improbabile un'interazione con i trasportatori di membrana dei farmaci.

#### *Studi in vitro*

##### Enzimi del citocromo P450

Sodio tiosolfato è un induttore del CYP2B6 ma non del CYP1A2 o CYP3A4. A concentrazioni clinicamente rilevanti, sodio tiosolfato non è un inibitore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Genotossicità

Sodio tiosolfato non è risultato genotossico in un test *in vitro* di mutazione batterica inversa (test di Ames) con o senza attivazione metabolica, e non è risultato clastogenico in un test *in vitro* su cellule di mammifero (scambio di cromatidi fratelli), utilizzando linfociti periferici umani.

#### Carcinogenicità

Non sono stati effettuati studi a lungo termine negli animali per valutare la potenziale carcinogenicità di sodio tiosolfato.

#### Compromissione della fertilità

Gli studi sugli animali non forniscono informazioni sufficienti per valutare gli effetti dell'infusione endovenosa di sodio tiosolfato sulla fertilità.

#### Tossicità dello sviluppo

Gli studi sugli animali non forniscono informazioni sufficienti per valutare i rischi per lo sviluppo associati all'infusione endovenosa di sodio tiosolfato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido borico

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico (per la correzione del pH)

Sodio idrossido (per la correzione del pH)

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione *in uso* e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura di 2 °C- 8 °C.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente controllata per il medicinale conservato in sacche per infusione endovenosa in polivinile cloruro, etilene-vinil acetato e poliolefine.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini di vetro trasparente di tipo I, da 100 mL, sigillati con un tappo in gomma clorobutilica e una ghiera in alluminio a strappo. Ogni flaconcino contiene 100 mL di soluzione per infusione.

I flaconcini sono forniti in confezioni singole.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo medicinale è una soluzione per infusione sterile e pronta per l'uso.

Ogni flaconcino è monouso e la soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1734/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 Maggio 2023

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldstraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA ESTERNA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzione per infusione  
sodio tiosolfato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino da 100 mL contiene 8 g di sodio tiosolfato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido borico, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione

1 flaconcino  
8 g/100 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso. Esclusivamente monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Pedmarqsi non deve essere usato nei neonati di età inferiore a 1 mese.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1734/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**FLAconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzione per infusione  
sodio tiosolfato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino da 100 mL contiene 8 g di sodio tiosolfato.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido borico, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico, sodio idrossido  
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione per infusione

1 flaconcino  
8 g/100 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso. Esclusivamente monouso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Pedmarqsi non deve essere usato nei neonati di età inferiore a 1 mese.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE****10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Norgine B.V.  
Antonio Vivaldisstraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/23/1734/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Pedmarqsi 80 mg/mL soluzione per infusione sodio tiosolfato

**Legga attentamente questo foglio prima che lei/il suo bambino riceva questo medicinale, perché contiene informazioni importanti.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se lei/il bambino manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Pedmarqsi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei/il suo bambino riceva Pedmarqsi
3. Come viene somministrato Pedmarqsi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pedmarqsi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Pedmarqsi e a cosa serve

Pedmarqsi contiene il principio attivo sodio tiosolfato.

Pedmarqsi è usato per ridurre il rischio di perdita dell'udito dovuto a cisplatino, un medicinale antitumorale. Viene somministrato a bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni che sono sottoposti a trattamento con cisplatino per tumori solidi che non si sono diffusi ad altre parti del corpo.

#### 2. Cosa deve sapere prima che lei/il suo bambino riceva Pedmarqsi

##### Non somministri Pedmarqsi

se il bambino è:

- allergico a sodio tiosolfato o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- di età inferiore a 1 mese

##### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che lei/il suo bambino riceva Pedmarqsi se lei/il bambino:

- ha avuto sintomi di reazioni allergiche, come eruzione cutanea, battito cardiaco accelerato, orticaria o respirazione difficoltosa, dopo una precedente dose di sodio tiosolfato
- ha un'allergia nota a sostanze chimiche chiamate solfiti; ciò può significare una maggiore probabilità di sviluppare una reazione allergica a questo medicinale
- ha una cattiva funzionalità dei reni o una grave malattia renale
- ha bisogno di una dieta a basso contenuto di sale a causa di un'altra condizione medica

##### Altri medicinali e Pedmarqsi

Informi il medico o l'infermiere se lei/il suo bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale non deve essere somministrato se lei o il suo bambino è in stato di gravidanza (o potrebbe essere in stato di gravidanza) o se sta allattando con latte materno. Questo medicinale è somministrato solo dopo la chemioterapia a base di cisplatino; cisplatino può provocare danni al neonato. Consulti il medico per valutare la necessità di usare misure contraccettive sia durante il trattamento e per 6 mesi dopo il trattamento.

## **Pedmarqsi contiene acido borico**

Questo medicinale contiene acido borico che, in caso di somministrazione cronica, può compromettere la fertilità.

## **Pedmarqsi contiene sodio**

Questo medicinale contiene 23 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni mL. Questo equivale all'1-2% dell'assunzione sicura di sodio per i bambini di età compresa tra 1 e 17 anni e al 12% per i neonati di età compresa tra 7 e 11 mesi.

### **3. Come viene somministrato Pedmarqsi**

Prima di ricevere questo medicinale, a lei o al suo bambino verranno somministrati medicinali anti-nausea per prevenire il vomito.

Questo medicinale è una soluzione che viene somministrata, da un medico o da un infermiere, sotto forma di infusione (flebo) in vena. Generalmente, l'infusione avviene attraverso un tubo inserito in una vena nel torace, noto come catetere venoso centrale. L'infusione è somministrata nell'arco di 15 minuti. Il trattamento inizia 6 ore dopo la fine della somministrazione della dose di cisplatino.

La dose di questo medicinale è stabilita sulla base della sua taglia superficie corporea totale in  $m^2$ , calcolata sulla base dell'altezza e del peso.

La dose raccomandata per i soggetti di peso pari o superiore a 10 kg è di 12,8  $g/m^2$ .

La dose raccomandata per chi pesa tra i 10 kg e i 5 kg è di 9,6  $g/m^2$ .

La dose raccomandata per chi pesa meno di 5 kg è di 6,4  $g/m^2$ .

Il medico stabilirà la dose giusta per lei o per il suo bambino.

## **Se lei/il suo bambino riceve più Pedmarqsi di quanto deve**

Poiché la dose viene stabilita e controllata da operatori sanitari, è improbabile che a lei o al suo bambino venga somministrata una quantità errata. In caso di sovradosaggio, lei/il suo bambino può manifestare nausea, vomito, alterazioni dei livelli di sodio, fosfato o potassio nel sangue, alterazioni della pressione sanguigna o sangue acido (acidosi metabolica) che può causare nausea, vomito, sonnolenza e respiro corto. Il medico può somministrare a lei o al suo bambino un trattamento sintomatico per questi effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

## **Effetti indesiderati gravi**

Se lei/il suo bambino ha una grave reazione allergica a questo medicinale, con sintomi quali eruzione cutanea, oppressione al torace, respiro sibilante, respiro affannoso o sensazione di freddo, deve informare immediatamente un medico o un infermiere.

#### **Altri effetti indesiderati**

Gli altri effetti indesiderati osservati con questo medicinale sono solitamente lievi. Gli effetti indesiderati che lei/il suo bambino può manifestare sono:

**Molto comune** (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- sensazione di star male (nausea)
- vomito
- riduzione del livello del fosfato o del potassio osservata nell'esame del sangue
- aumento del livello di sodio osservato nell'esame del sangue

**Comune** (può manifestarsi in più di 1 persona su 100)

- aumento o riduzione della pressione sanguigna
- riduzione del livello di calcio osservato nell'esame del sangue
- acidità del sangue (acidosi metabolica) che può causare nausea, vomito, sonnolenza e respiro corto

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se lei/il suo bambino manifesta qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Pedmarqsi**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Pedmarqsi**

- Il principio attivo è sodio tiosolfato, in forma anidra. Ogni flaconcino da 100 ml contiene 8 g di sodio tiosolfato.
- Gli altri componenti sono:
  - acido borico (0,25 mg/mL)
  - acqua per preparazioni iniettabili
  - acido cloridrico e sodio idrossido per la correzione del pH (vedere paragrafo 2 Pedmarqsi contiene sodio).

#### **Descrizione dell'aspetto di Pedmarqsi e contenuto della confezione**

Questo medicinale è una soluzione per infusione.

Questo medicinale è una soluzione sterile limpida e incolore fornita in flaconcini di vetro trasparente sigillati con un tappo di gomma e una ghiera in alluminio a strappo. Ogni scatola contiene un flaconcino.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore**

Norgine B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Paesi Bassi

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (<http://www.ema.europa.eu>).

<----->

Le informazioni seguenti sono destinate **esclusivamente agli operatori sanitari**:

**Posologia e modo di somministrazione**

*Tempo della somministrazione in relazione a cisplatino*

La tempistica della somministrazione di sodio tiosolfato rispetto alla chemioterapia con cisplatino è fondamentale.

Se sodio tiosolfato viene somministrato

- meno di 6 ore dopo la fine dell'infusione di cisplatino: può ridurre l'efficacia di cisplatino nei confronti del tumore
- più di 6 ore dopo la fine dell'infusione di cisplatino: può non essere efficace nel prevenire l'ototossicità.

Sodio tiosolfato deve essere usato solo dopo un'infusione di cisplatino della durata di 6 ore o inferiore. Non usare sodio tiosolfato se:

- la durata dell'infusione di cisplatino è superiore a 6 ore, o
- una successiva infusione di cisplatino è prevista entro 6 ore.

Se cisplatino viene somministrato in giorni consecutivi, deve essere garantito un intervallo minimo di 6 ore dopo l'infusione di sodio tiosolfato prima di somministrare una successiva infusione di cisplatino.

Al termine dell'infusione di cisplatino:

- somministrare una terapia antiemetica endovenosa, multiagente, altamente efficace, 30 minuti prima della somministrazione di sodio tiosolfato, ossia 5,5 ore dopo il completamento dell'infusione di cisplatino (vedere paragrafo 4.4)
- questo medicinale è una soluzione per infusione pronta per l'uso
- ispezionare visivamente il contenuto del/i flaconcino/i per verificare la presenza di particolato e di decolorazione prima della somministrazione.
- preparare la dose necessaria di sodio tiosolfato dal flaconcino/i, in una siringa o aggiungerli a una sacca per infusione sterile vuota
- interrompere il liquido di idratazione per cisplatino e lavare la linea infusionale con sodio cloruro allo 0,9%

- infondere sodio tiosolfato nell'arco di 15 minuti (6 ore dopo il completamento dell'infusione di cisplatino)
- lavare la linea infusionale con sodio cloruro allo 0,9% e riprendere subito dopo l'idratazione per cisplatino



CIS = cisplatino

Vedere "*Tempo della somministrazione in relazione a cisplatino*" per le informazioni essenziali relative alla tempistica di somministrazione di sodio tiosolfato.

Questo medicinale è fornito come flaconcino monouso contenente 8 g in 80 mg/mL. La dose raccomandata di sodio tiosolfato per la prevenzione dell'ototossicità indotta da cisplatino è basata sul peso e normalizzata alla superficie corporea totale secondo la tabella seguente:

#### Dose raccomandata di sodio tiosolfato per infusione endovenosa

Peso corporeo	Dose	Volume
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 mL/m <sup>2</sup>
da 5 a 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 mL/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 mL/m <sup>2</sup>

#### Istruzioni per l'uso, la manipolazione e lo smaltimento

Questo medicinale è solo monouso. Eventuali parti inutilizzate della soluzione devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente, controllata per il medicinale conservato in sacche per infusione endovenosa in polivinile cloruro, etilene-vinil acetato e poliolefine.

Dal punto di vista microbico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo l'apertura. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione *in uso* e le condizioni di conservazione prima dell'uso rientrano nella responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C.