

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pedmarqsi 80 mg/ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon van 100 ml bevat 8 g natriumthiosulfaat in de vorm van watervrij zout.

Elke milliliter oplossing voor infusie bevat 80 mg natriumthiosulfaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke milliliter oplossing voor infusie bevat 0,25 mg boorzuur en 23 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

De oplossing voor infusie is helder, kleurloos en in wezen vrij van deeltjes, met een pH van 7,7-9,0 en een osmolaliteit van 980-1200 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pedmarqsi is geïndiceerd voor de preventie van ototoxiciteit die wordt veroorzaakt door chemotherapie met cisplatine bij patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar met gelokaliseerde, niet-gemetastaseerde solide tumoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pedmarqsi is uitsluitend bedoeld voor gebruik in het ziekenhuis onder toezicht van een naar behoren gekwalificeerde arts.

Dosering

De aanbevolen dosis natriumthiosulfaat ter voorkoming van door cisplatine geïnduceerde ototoxiciteit hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt en is genormaliseerd naar lichaamsoppervlak overeenkomstig onderstaande tabel:

Tabel 1. Aanbevolen dosis natriumthiosulfaat voor intraveneuze infusie

Lichaamsgewicht	Dosering	Volume
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 tot 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Natriumthiosulfaat moet worden toegediend als een intraveneuze infusie van 15 minuten, 6 uur na voltooiing van elke toediening van cisplatine, wanneer cisplatine niet langer dan 6 uur wordt toegediend (zie *Wijze van toediening*).

Om de kans op misselijkheid en braken te verkleinen wordt voorafgaande behandeling met antiemetica aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Premature en voldragen pasgeboren baby's vanaf de geboorte tot een leeftijd van minder dan 1 maand

Natriumthiosulfaat is gecontra-indiceerd voor gebruik bij premature en voldragen pasgeboren baby's vanaf de geboorte tot een leeftijd van minder dan 1 maand (zie de rubrieken 4.3 en 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Vanwege het natrium in natriumthiosulfaat bestaat er evenwel een verhoogd risico op bijwerkingen bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik.

Vanwege de hypertone formulering wordt aanbevolen het middel via een centrale lijn toe te dienen.

Natriumthiosulfaat wordt toegediend in de vorm van een 15 minuten durende infusie. Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Tijdstip van toediening ten opzichte van cisplatine

Het tijdstip waarop natriumthiosulfaat wordt toegediend ten opzichte van chemotherapie met cisplatine is van cruciaal belang. Indien natriumthiosulfaat wordt toegediend:

- minder dan zes uur na afloop van de infusie met cisplatine, kan het de werkzaamheid van de cisplatine tegen de tumor verminderen;
- meer dan zes uur na afloop van de infusie met cisplatine, voorkomt het ototoxiciteit mogelijk niet op doeltreffende wijze.

Natriumthiosulfaat mag uitsluitend worden toegediend na een cisplatine-infusie die maximaal zes uur heeft geduurd. Gebruik geen natriumthiosulfaat indien:

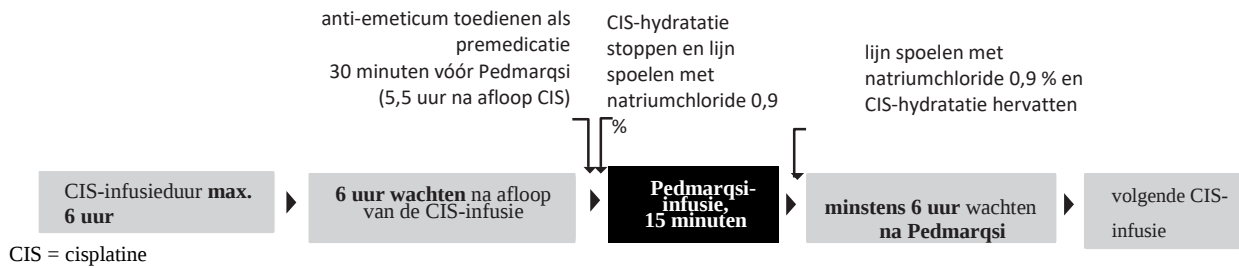
- de cisplatine-infusie meer dan zes uur heeft geduurd, of
- er binnen zes uur nog een cisplatine-infusie gepland staat.

Wanneer op opeenvolgende dagen cisplatine wordt toegediend, zorg er dan voor dat er na de natriumthiosulfaatinfusie minimaal zes uur wordt gewacht voordat de volgende cisplatine-infusie wordt toegediend.

Volg na afloop van de infusie met cisplatine de volgende instructies:

- Geef de patiënt dertig minuten vóór toediening van natriumthiosulfaat – d.w.z. 5,5 uur na voltooiing van de cisplatine-infusie – een uiterst doeltreffende intraveneuze meervoudige anti-emetische behandeling (zie rubriek 4.4).
- Dit geneesmiddel is een gebruiksklare oplossing voor infusie.
- Inspecteer de inhoud van de injectieflacon(s) visueel op deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening.
- Prepareer de benodigde dosis natriumthiosulfaat uit de injectieflacon(s) in een spuit of voeg toe aan een lege steriele infuuszak.
- Zet de hydratatie na cisplatine stop en spoel de infuuslijn met 0,9 % natriumchloride.
- Dien gedurende 15 minuten natriumthiosulfaat toe via infusie (zes uur na beëindiging van de cisplatine-infusie).

- Spoel de infuuslijn met 0,9 % natriumchloride en hervat vervolgens onmiddellijk de hydratatie na cisplatine.



4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Dit middel is gecontra-indiceerd voor gebruik bij pasgeboren kinderen jonger dan 1 maand wegens het risico op hypernatriëmie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

In klinische studies zijn gevallen gemeld van overgevoelighedsreacties na de toediening van natriumthiosulfaat (zie rubriek 4.8). De symptomen waren onder meer huiduitslag, tachycardie, koude rillingen en dyspneu.

Natriumthiosulfaat kan sporen van natriumsulfiet bevatten. Dit kan in zeldzame gevallen diverse overgevoelighedsreacties en bronchospasme veroorzaken. Personen met astma zijn vaker gevoelig voor sulfiet dan de rest van de bevolking.

Er moeten antihistaminica (bijv. difenhydramine en steroïden) voorhanden zijn voor onmiddellijke toediening ingeval de patiënt een allergische reactie krijgt, zoals klinisch geïndiceerd.

Als de overgevoelighedsreactie van dien aard is dat de toediening van natriumthiosulfaat na de volgende cisplatine-infusie moet worden voortgezet, moet de patiënt antihistaminica en steroïden als premedicatie krijgen en nauwlettend worden geobserveerd.

Verstoorde elektrolytenbalans

Een dosis van 12,8 g/m² levert een natriumbelasting van 162 mmol/m² op, een dosis van 9,6 g/m² levert een natriumbelasting van 121 mmol/m² op en een dosis van 6,4 g/m² levert een natriumbelasting van 81 mmol/m² op. De elektrolytenbalans en de bloeddruk van de patiënt dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden en als het serumnatrium vóór de toediening van natriumthiosulfaat binnen een behandelingscyclus bij baseline een waarde van > 145 mmol/liter heeft, mag er geen natriumthiosulfaat aan de patiënt worden gegeven.

Bij patiënten die jonger zijn dan 1 maand is de natriumhomeostase minder goed ontwikkeld; daarom is natriumthiosulfaat gecontra-indiceerd voor gebruik bij pasgeborenen (zie rubriek 4.3).

De serumspiegels van magnesium, kalium en fosfaat moeten eveneens worden gecontroleerd, en indien nodig moet suppletie worden gegeven. De gecombineerde vloeistofbelasting bij chemotherapie op basis van cisplatine in combinatie met de toediening van natriumthiosulfaat kan namelijk een tijdelijke verstoring van de elektrolytenbalans veroorzaken.

Misselijkheid en braken

Vanwege de hoge natriumconcentraties die in een korte tijdspanne worden toegediend, kunnen bij infusie van natriumthiosulfaat misselijkheid en braken tijdelijk vaker voorkomen en een ernstigere vorm aannemen (zie rubriek 4.8). Naast de profylactische anti-emetica die vóór de cisplatinebehandeling worden gegeven, moet de patiënt in de dertig minuten voorafgaand aan de toediening van natriumthiosulfaat aanvullende meervoudige anti-emetica krijgen. De misselijkheid en het braken verdwijnen vaak al snel nadat de natriumthiosulfaatinfusie is beëindigd.

Nierinsufficiëntie

Bekend is dat natriumthiosulfaat hoofdzakelijk wordt uitgescheiden door de nieren (zie rubriek 5.2). Bij toediening van natriumthiosulfaat kunnen patiënten met een verminderde nierfunctie dan ook een groter risico lopen op bijwerkingen. Aangezien chemotherapie met cisplatine in verband wordt gebracht met niertoxiciteit, moet de werking van de nieren worden gecontroleerd. Daarbij is voorzichtigheid geboden, en als de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) tot onder 60 ml/min/1,73 m² daalt, moeten de elektrolyten nauwlettend in het oog worden gehouden.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,25 mg/ml boorzuur als buffer. Boorzuur kan de vruchtbaarheid beïnvloeden wanneer het chronisch wordt toegediend in doses van meer dan 0,2 mg/kg/dag. In combinatie met chemotherapie met cisplatine wordt dit geneesmiddel met tussenpozen verdeeld over een periode van zes maanden tussen de zes en de dertig keer toegediend. Samen met het boorzuur dat in drinkwater zit, komt dit neer op 0,17-0,22 mg/kg/dag, afhankelijk van de leeftijd en grootte van het kind.

Dit geneesmiddel bevat 23 mg natrium per milliliter, wat overeenkomt met 1,15 % van de door de WHO aanbevolen dagelijkse maximuminname van 2 g natrium voor volwassenen. Deze hoeveelheid komt bovendien overeen met 1,15-2,1 % van de veilige dagelijkse inname van 1,1-2 g natrium voor kinderen van 1 tot 17 jaar volgens de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA), en 11,5 % van de veilige dagelijkse inname volgens EFSA van 0,2 g voor baby's in de leeftijd van 7 tot 11 maanden. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Natriumthiosulfaat mag uitsluitend ten minste zes uur na het einde van de cisplatine-infusie worden toegediend. Het mag niet worden toegediend wanneer de infusie met cisplatine langer dan zes uur heeft geduurd of als er binnen zes uur een volgende cisplatine-infusie is gepland (zie rubriek 4.2). Dankzij de uitgestelde toediening wordt voorkomen dat het middel de werking van de chemotherapie met cisplatine ter bestrijding van de tumor in het gedrang brengt.

Er is geen ander onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd. Het is onwaarschijnlijk dat er relevante farmacokinetische interacties optreden, aangezien natriumthiosulfaat zelden wordt toegediend, alleen in combinatie met cisplatine en natriumthiosulfaat wordt gebruikt en binnen enkele uren na toediening al snel weer wordt uitgescheiden. Natriumthiosulfaat kan CYP2B6 induceren (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumthiosulfaat bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit bij de intraveneuze infusie van natriumthiosulfaat (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van natriumthiosulfaat te vermijden tijdens de zwangerschap.

Natriumthiosulfaat is uitsluitend bedoeld voor toediening in combinatie met chemotherapie met cisplatine. Cisplatine wordt niet aan zwangere vrouwen gegeven, tenzij de arts het risico bij een individuele patiënt klinisch gerechtvaardigd acht. Patiënten die met cisplatine worden behandeld, worden gewaarschuwd dat zij tijdens de behandeling en gedurende zes maanden daarna passende anticonceptiemiddelen moeten gebruiken, aangezien cisplatine embryotoxisch en foetotoxisch is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of natriumthiosulfaat/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van natriumthiosulfaat te vermijden bij vrouwen die borstvoeding geven.

Natriumthiosulfaat is uitsluitend bedoeld voor toediening in combinatie met chemotherapie met cisplatine, en zolang die therapie duurt is het geven van borstvoeding gecontra-indiceerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van natriumthiosulfaat op de vruchtbaarheid. Dierproeven hebben onvoldoende gegevens opgeleverd over de gevolgen van intraveneuze infusie met natriumthiosulfaat voor de vruchtbaarheid.

Natriumthiosulfaat is uitsluitend bedoeld voor toediening in combinatie met chemotherapie met cisplatine. Het is bekend dat cisplatinetherapie de vruchtbaarheid negatief beïnvloedt.

Dit geneesmiddel bevat 0,25 mg/ml boorzuur, dat de vruchtbaarheid kan beïnvloeden wanneer het chronisch wordt toegediend in doses van meer dan 0,2 mg/kg/dag (zie rubriek 4.4).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Natriumthiosulfaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen, met een frequentie van $\geq$ één geval per tien patiënten, zijn braken (44 %), misselijkheid (23 %), hypokaliëmie (21 %), hypernatriëmie (19 %), hypofosfatemie (18 %) en overgevoeligheid (11%).

Een ernstig geval van overgevoeligheid, dat tot stopzetting leidde, werd waargenomen in een van de klinische onderzoeken (SIOPEL 6 behandelingsarm).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Onderstaande tabel 2 stemt overeen met de systeem/orgaanklassen (SOC en voorkeursterm (PT)) en frequenties van MedDRA. De frequenties zijn ingedeeld volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), zeer zelden ($< 1/10\,000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2. Bijwerkingen uit klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Zeer vaak (11 %)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	Zeer vaak (21 %)
	Hypernatriëmie	Zeer vaak (19 %)
	Hypofosfatemie	Zeer vaak (18 %)

	Metabole acidose	Vaak (3 %)
	Hypocalciëmie	Vaak (7 %)
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak (2 %)
	Hypotensie	Vaak (2 %)
Maagdarmsstelselaandoeningen	Braken	Zeer vaak (44 %)
	Misselijkheid	Zeer vaak (23 %)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Misselijkheid en braken

De toediening van natriumthiosulfaat gaat gepaard met een hoge incidentie van misselijkheid en braken. De misselijkheid en het braken houden vaak al snel op nadat de natriumthiosulfaatinfusie is beëindigd (zie rubriek 4.4).

Hypernatriëmie

Een dosis van 12,8 g/m² levert een natriumbelasting van 162 mmol/m² op, een dosis van 9,6 g/m² levert een natriumbelasting van 121 mmol/m² op en een dosis van 6,4 g/m² levert een natriumbelasting van 81 mmol/m² op. In klinische studies resulteerden daaraan gelijkwaardige doses natriumthiosulfaat in een kleine, tijdelijke stijging van het natriumgehalte in serum, ongeacht de leeftijd, het lichaamsoppervlak, het lichaamsgewicht, de totale dagelijkse dosis natriumthiosulfaat of de cisplatinecyclus van de patiënt. Het natriumgehalte keert binnen 18 uur of 24 uur na toediening terug naar de baselinewaarde.

Verstoorde elektrolytenbalans

Hypofosfatemie en hypokaliëmie komen zeer vaak voor na behandeling met natriumthiosulfaat. De elektrolytenbalans en de bloeddruk moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overmatige doses natriumthiosulfaat kunnen naar verwachting leiden tot ernstige misselijkheid en hevig braken, evenals een verstoorde elektrolytenbalans, bloeddrukschommelingen en acidose. Behandeling van een overdosis moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder de toediening van vloeistoffen en de observatie van de klinische status van de patiënt. Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met natriumthiosulfaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Tegengiffen, ATC-code: V03AB06

Werkingsmechanisme

Het is niet helemaal duidelijk hoe natriumthiosulfaat bescherming biedt tegen ototoxiciteit, maar de werkzaamheid kan onder meer te maken hebben met hogere niveaus van endogene antioxidanten,

remming van intracellulaire oxidatieve stress en directe interactie tussen cisplatine en de thiolgroep in natriumthiosulfaat voor het aanmaken van inactieve platinasoorten.

Bij gelijktijdige incubatie van natriumthiosulfaat en cisplatine verminderde de in-vitrocytotoxiciteit van cisplatine voor tumorcellen; wanneer natriumthiosulfaat later aan deze culturen werd toegevoegd, bleef het beschermende effect uit.

Farmacodynamische effecten

Er zijn geen andere klinische farmacodynamische gegevens beschikbaar dan de informatie die in de rubriek over het werkingsmechanisme staat vermeld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van natriumthiosulfaat (NTS) ter preventie van door cisplatine (CIS) geïnduceerde ototoxiciteit is onderzocht in twee multicentrische onderzoeken waarbij 112 pediatrische patiënten met verschillende typen solide tumoren na elke toediening van CIS met NTS werden behandeld. De veiligheid is vastgesteld met één tot vijf doses natriumthiosulfaat per chemotherapiecycle, waarbij de schema's varieerden van één dosis CIS + NTS per cyclus tot vijf doses CIS + NTS per cyclus.

Onderzoek 1 (SIOPEL 6) – hoofdonderzoek

Onderzoek 1 had een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde open-labelopzet en beoogde de werkzaamheid en veiligheid van NTS te beoordelen bij het verminderen van ototoxiciteit bij kinderen die CIS-chemotherapie krijgen tegen hepatoblastoom met standaardrisico (SR-HB). Voor dit onderzoek kwamen kinderen in de leeftijd tussen 1 maand en 18 jaar met histologisch bevestigd, pas gediagnosticeerd hepatoblastoom in aanmerking. De kinderen werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd, waarbij één groep NTS kreeg na elke CIS-dosis ('CIS + NTS'-arm) en aan de andere groep enkel CIS werd toegediend.

CIS werd toegediend via intraveneuze infusie gedurende zes uur. De patiënten kregen vier preoperatieve CIS-kuren en na de operatie werden twee aanvullende kuren gegeven.

In de 'CIS + NTS'-arm werd zes uur na de voltooiing van elke CIS-infusie gedurende 15 minuten NTS toegediend via intraveneuze infusie. De doses NTS waren afhankelijk van het lichaamsgewicht van het kind en werden als volgt berekend: kinderen met een gewicht van > 10 kg kregen een equivalent van $12,8 \text{ g/m}^2$ NTS, kinderen met een gewicht van ≥ 5 tot ≤ 10 kg kregen een equivalent van $9,6 \text{ g/m}^2$ NTS, en kinderen met een gewicht van < 5 kg kregen een equivalent van $6,4 \text{ g/m}^2$ NTS.

Van de in totaal 129 geregistreerde kinderen werden er 114 gerandomiseerd in het onderzoek (61 patiënten in de 'CIS + NTS'-arm en 53 patiënten in de 'enkel CIS'-arm). Van de 114 gerandomiseerde patiënten trokken er vijf zich vóór aanvang van de behandeling terug. In twee gevallen was dit te wijten aan de intrekking van de toestemming van de ouders, bij twee patiënten werd de kanker heringedeeld als hepatoblastoom met hoog risico en één patiënt bleek niet in aanmerking te komen.

Gehoorverlies werd gedefinieerd als een Brock-score van ≥ 1 , gemeten via audiologisch onderzoek na afloop van de onderzoeksbehandeling of op een leeftijd van ten minste 3,5 jaar wanneer er een betrouwbaar resultaat kon worden verkregen, indien dat later viel. Het percentage kinderen in de 'CIS + NTS'-arm met gehoorverlies op een leeftijd van $\geq 3,5$ jaar (20 kinderen (35,1 %)) was ongeveer half zo hoog als in de 'enkel CIS'-arm (35 kinderen (67,3 %)) (tabel 3). Er werd ook gekeken naar voorvalvrije overleving en totale overleving.

Tabel 3. Samenvatting van patiëntenpopulatie en gehoorverlies in onderzoek 1

	enkel CIS	CIS + NTS
patiëntenpopulatie		
N (ITT-populatie)	52	57
leeftijd (jaren), mediaan (min.; max.)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (1,2; 8,2)
gewicht (kg) (gemiddelde, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (behandelde populatie)	56	53
aantal CIS-cycli (gemiddelde, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
cumulatieve CIS-dosis (mg/m ²) (gemiddelde, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
cumulatieve NTS-dosis (g/m ²) (gemiddelde, SD)	--	85,149 (24,390)
patiënten met gehoorverlies		
N (ITT-populatie)	52	57
ja, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
nee, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
relatief risico (95 %-BI)		0,521 (0,349-0,778)
p-waarde		< 0,001

Het risico op gehoorverlies was statistisch gezien significant kleiner in de 'CIS + NTS'-arm dan in de 'enkel CIS'-arm; na behandeling met NTS was er sprake van een 48 % kleiner risico van klinische betekenis.

Na een mediane follow-upperiode van 4,27 jaar was de hazardratio tussen de behandelingsarmen (CIS + NTS vs. enkel CIS) wat betreft voorvalvrije overleving 0,96 (95 %-BI: 0,42-2,23) en totale overleving 0,48 (95 %-BI: 0,09-2,61).

Onderzoek 2 (COG ACCL0431) – ondersteunend onderzoek

Onderzoek 2 had een multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde open-labelopzet en beoogde de werkzaamheid en veiligheid van NTS te beoordelen bij het voorkomen van gehoorverlies bij kinderen die CIS-chemotherapie krijgen voor de behandeling van recent gediagnosticeerd(e) kiemceltumor (25,6 %), hepatoblastoom (5,6 %), medulloblastoom (20,8 %), neuroblastoom (20,8 %), osteosaroom (23,2 %), atypische teratoïde/rhabdoïde tumor (1,6 %), carcinoom in de plexus choroïdeus (0,8 %) en anaplastisch astrocytoma (0,8 %), dan wel een andere maligniteit die met CIS wordt behandeld. 7,5 % had al craniale bestraling gekregen. Voor dit onderzoek kwamen kinderen in de leeftijd tussen 1 jaar en 18 jaar in aanmerking voor wie chemotherapie stond gepland met een cumulatieve CIS-dosis van ≥ 200 mg/m², met individuele CIS-doses voor infusie gedurende ≤ 6 uur. De kinderen werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd, waarbij één groep zes uur na elke CIS-dosis NTS kreeg toegediend ('CIS + NTS') en de andere groep werd behandeld met chemotherapie met CIS, zonder daarna NTS te krijgen ('enkel CIS').

CIS werd toegediend volgens de ziektespecifieke behandelingsprotocollen voor kanker die op dat moment in gebruik waren op de specifieke locatie. Wanneer er meerdere dagelijkse doses CIS op de planning stonden, werd in het protocol voorzien in een wachttijd van ten minste tien uur tussen elke NTS-infusie en het begin van de CIS-infusie op de volgende dag.

In de 'CIS + NTS'-arm werd zes uur na de voltooiing van elke CIS-infusie gedurende 15 minuten 10,2 g/m² NTS toegediend via intraveneuze infusie. De dosis werd verlaagd bij kinderen voor wie de CIS-dosis volgens het therapeutisch protocol werd berekend per kilogram vanwege hun jonge leeftijd of lage lichaamsgewicht; het ging dan om 341 mg/kg NTS.

Het primaire eindpunt bestond in de verhouding wat betreft incidentie van gehoorverlies tussen de CIS + NTS-arm en de enkel CIS-arm, zoals gedefinieerd door vergelijking van de criteria van de Amerikaanse *Speech-Language-Hearing Association* (ASHA), die bij baseline en vier weken na de laatste cisplatinekuur werden beoordeeld. Er werd ook gekeken naar voorvalvrije overleving – d.w.z. aan- of afwezigheid van tumorprogressie of -recidief dan wel ontwikkeling van latere maligne neoplasmata – en totale overleving.

Van de in totaal 131 geregistreerde kinderen werden er 125 gerandomiseerd in het onderzoek (61 patiënten in de 'CIS + NTS'-arm en 64 patiënten in de 'enkel CIS'-arm). Van de 125 gerandomiseerde patiënten trokken er twee zich vóór aanvang van de behandeling terug. In één geval was dit te wijten aan de intrekking van de toestemming van de ouders en in het andere geval werd de beslissing genomen door een onderzoeker.

Bij de 104 patiënten die zowel bij baseline als na een periode van vier weken aan een follow-upgehooronderzoek werden onderworpen, was het percentage kinderen in de 'CIS + NTS'-arm met gehoorverlies (14 patiënten (28,6 %)) ongeveer half zo hoog als in de 'enkel CIS'-arm (31 patiënten (56,4 %)) (tabel 4).

Tabel 4. Samenvatting van de patiëntenpopulatie en gehoorverlies in onderzoek 2

	enkel CIS	CIS + NTS
patiëntenpopulatie		
N (ITT-populatie)	64	61
leeftijd (jaren), mediaan (min.; max.)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (ITT-populatie)	64	59
gewicht (kg) (gemiddelde, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (veiligheidspopulatie)	64	59
aantal CIS-cycli (gemiddelde, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
cumulatieve CIS-dosis (mg/m ²) (gemiddelde, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
cumulatieve NTS-dosis (g/m ²) (gemiddelde, SD)	--	108,23 (80,24)
patiënten met gehoorverlies		
N (effectiviteitspopulatie)	55	49
ja, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
nee, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
relatief risico (95 %-BI)		0,516 (0,318-0,839)
p-waarde		0,0040

Het risico op gehoorverlies was statistisch gezien significant kleiner in de 'CIS + NTS'-arm dan in de 'enkel CIS'-arm; na behandeling met NTS was er sprake van een 48 % kleiner risico van klinische betekenis.

Na een mediane follow-upperiode van 5,33 jaar was de hazardratio tussen de behandelingsarmen (CIS + NTS vs. enkel CIS) wat betreft voorvalvrije overleving 1,27 (95 %-BI: 0,73-2,18). Wat betreft totale overleving was er sprake van ongelijkheid (1,79; 95 %-BI: 0,86-3,72). In de categorie patiënten met post hoc gelokaliseerde ziekte bedroeg de hazardratio tussen de armen wat betreft voorvalvrije overleving 1,02 (95 %-BI: 0,49-2,15) en totale overleving 1,23 (95 %-BI: 0,41-3,66).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Natriumthiosulfaat wordt slecht geabsorbeerd na orale toediening en moet daarom intraveneus worden toegediend. Aan het einde van een intraveneuze infusie van natriumthiosulfaat hebben de plasmaconcentraties van natriumthiosulfaat hun maximale waarde, die daarna al snel weer daalt. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van het middel is ongeveer vijftig minuten. Binnen drie tot zes uur na de infusie zijn de waarden weer tot hun oude niveau gedaald. Meer dan 95 % van het natriumthiosulfaat dat via de urine wordt uitgescheiden, wordt binnen de eerste vier uur na toediening geëlimineerd. Er is dus geen sprake van ophoping in het plasma wanneer natriumthiosulfaat op twee opeenvolgende dagen wordt toegediend.

Bij kinderen en volwassenen bedroeg het maximale natriumthiosulfaatgehalte in het plasma na een infusie van 15 minuten met een dosis van 12,8 g/m² ongeveer 13 mM. De thiosulfaatconcentraties in

het plasma veranderen evenredig aan de dosis. Leeftijd bleek geen rol te spelen in het maximale natriumthiosulfaatgehalte in het plasma of de afname daarvan. Uit een farmacokinetische populatiemodel met groei- en rijpingsvariabelen voor de pediatrie bleek dat de voorspelde plasmaconcentraties van natriumthiosulfaat aan het einde van de infusie consistent waren voor alle aanbevolen dosisniveaus voor de aangegeven leeftijd en het aangegeven lichaamsgewicht.

Distributie

Natriumthiosulfaat bindt zich niet aan menselijke plasma-eiwitten. Het is een anorganisch zout, en thiosulfaatanionen kunnen zich niet gemakkelijk door membranen bewegen. Het distributievolume lijkt derhalve grotendeels beperkt te zijn tot extracellulaire ruimten en wordt geraamd op 0,23 l/kg bij volwassenen. Bij dieren bleek natriumthiosulfaat zich te verspreiden naar de cochlea. Distributie door de bloed-hersenbarrière of in de placenta lijkt afwezig of beperkt te zijn. Thiosulfaat is een endogene verbinding, die overal aanwezig is in alle cellen en organen. De endogene thiosulfaatconcentraties in het serum waren $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ bij volwassen vrijwilligers.

Biotransformatie

Metabolieten van natriumthiosulfaat zijn niet vastgesteld in het kader van klinisch onderzoek. Thiosulfaat is een endogeen tussenproduct van het metabolisme van zwavelhoudende aminozuren. Voor het metabolisme van thiosulfaat worden geen CYP-enzymen gebruikt; de stof wordt door thiosulfaatzwaveltransferase en thiosulfaatreductase gemetaboliseerd tot sulfiet, dat vervolgens snel tot sulfaat wordt geoxideerd.

Eliminatie

Natriumthiosulfaat (thiosulfaat) wordt uitgescheiden door glomerulaire filtratie. Na toediening bevat de urine een hoge concentratie thiosulfaat en ongeveer de helft van de dosis natriumthiosulfaat wordt onveranderd via de urine uitgescheiden, vrijwel volledig binnen de eerste vier uur na toediening. De klaring van thiosulfaat door de nieren was gunstig in vergelijking met inulineklaring als maatstaf voor de glomerulaire filtratiesnelheid.

De uitscheiding van endogeen geproduceerd thiosulfaat in gal had een zeer lage waarde, die niet toenam na toediening van natriumthiosulfaat. Er zijn geen massabalansonderzoeken uitgevoerd, maar naar verwachting zal niet-renale klaring voornamelijk leiden tot renale excretie van sulfaten. Een klein deel van de sulfaanzwavel van natriumthiosulfaat kan onderdeel worden van het endogene cellulaire zwavelmetabolisme.

Nierinsufficiëntie

Bij hemodialysepatiënten bedroeg de totale klaring van natriumthiosulfaat $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$ (niet tijdens dialyse), tegenover $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$ bij gezonde vrijwilligers. Dit was in wezen vergelijkbaar met de niet-renale klaring die werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers ($1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$). Doordat er bij hemodialysepatiënten geen glomerulaire filtratie plaatsvindt, resulteerde dit louter in een stijging van ongeveer 25 % van de maximale thiosulfaatconcentraties in het plasma en bijna een verdubbeling van de totale blootstelling. De thiosulfaatconcentratie in het plasma wordt beschouwd als de belangrijkste parameter met betrekking tot de werkzaamheid van het middel. Bovendien worden de meest voorkomende bijwerkingen geacht verband te houden met de natriumbelasting bij toediening van natriumthiosulfaat en de gelijktijdige verstoring van de elektrolytenbalans (zie rubriek 4.4). Uit niet-klinisch onderzoek bleek dat acute dosisbeperkende bijwerkingen verband hielden met de natriumname. Natriumthiosulfaat is uitsluitend bedoeld voor toediening in combinatie met chemotherapie met cisplatine. Cisplatine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie, en als er geen cisplatine wordt gegeven, wordt er dus ook geen natriumthiosulfaat toegediend.

Leverinsufficiëntie

Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van natriumthiosulfaat bij patiënten met leverinsufficiëntie. Thiosulfaatzwaveltransferase/-reductase is echter overal in het lichaam actief, ook in weefsels zoals rode bloedcellen, de lever, de nieren, de darmen, de spieren en de hersenen. Eventuele veranderingen in de farmacokinetiek van thiosulfaat bij patiënten met leverinsufficiëntie zijn dan ook waarschijnlijk beperkt en klinisch niet betekenisvol.

Onderzoek naar interactie

Natriumthiosulfaat bindt zich niet aan menselijke plasma-eiwitten. Vanwege de chemische eigenschappen van natriumthiosulfaat, in combinatie met de vaststelling dat natriumthiosulfaat zich niet gemakkelijk door membraanbarrières verspreidt en wordt uitgescheiden via glomerulaire filtratie, is interactie met geneesmiddeltransporterende eiwitten in membraan onwaarschijnlijk.

In-vitro-onderzoeken

Cytochroom P450-enzymen

Natriumthiosulfaat is een inductor van CYP2B6, maar niet van CYP1A2 of CYP3A4. Natriumthiosulfaat werkt niet als remmer voor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 in klinisch relevante concentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

Natriumthiosulfaat was niet genotoxisch in een in vitro uitgevoerde bacteriële omgekeerde mutatietest (Amestest) met of zonder metabole activering, en was niet clastogeen in een in vitro uitgevoerde test met zoogdiercellen (zusterchromatide-uitwisseling) met humane perifere lymfocyten.

Carcinogeniteit

Er is geen langetermijnonderzoek bij dieren uitgevoerd om het carcinogene potentieel van natriumthiosulfaat te beoordelen.

Aantasting van de vruchtbaarheid

Dierproeven hebben onvoldoende gegevens opgeleverd over de gevolgen van intraveneuze infusie met natriumthiosulfaat voor de vruchtbaarheid.

Ontwikkelingstoxiciteit

Dierproeven hebben onvoldoende gegevens opgeleverd over de ontwikkelingsrisico's waarmee intraveneuze infusie met natriumthiosulfaat gepaard gaat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Boorzuur
Water voor injectie
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaaromstandigheden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaal gesproken gaat het daarbij om maximaal 24 uur bij 2 °C-8 °C.

De chemische en fysische stabiliteit van het middel tijdens gebruik is aangetoond voor een duur van 24 uur wanneer het bij gecontroleerde kamertemperatuur wordt opgeslagen in intraveneuze zakken van polyvinylchloride, ethyleenvinylacetaat en polyolefine.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige glazen flacons, type I, van 100 ml, afgesloten met een stop van gechloreerd butylrubber en een flip-offverzegeling van aluminium. Elke flacon bevat 100 ml oplossing voor infusie.

De flacons worden geleverd in verpakkingen met één flaconpakket.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is een steriele, gebruiksklare oplossing voor infusie.

Elke flacon is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1734/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<{MM/YYYY}>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pedmarqsi 80 mg/ml, oplossing voor infusie
natriumthiosulfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon van 100 ml bevat 8 g natriumthiosulfaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: boorzuur, water voor injectie, zoutzuur, natriumhydroxide
Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1 flacon
8 g/100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Pedmarqsi mag niet worden gebruikt bij pasgeborenen die jonger dan 1 maand oud zijn.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1734/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pedmarqsi 80 mg/ml, oplossing voor infusie
natriumthiosulfaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke flacon van 100 ml bevat 8 g natriumthiosulfaat.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: boorzuur, water voor injectie, zoutzuur, natriumhydroxide
Zie de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1 flacon
8 g/100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Intraveneus gebruik. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Pedmarqsi mag niet worden gebruikt bij pasgeborenen die jonger dan 1 maand oud zijn.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1734/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Pedmarqsi 80 mg/ml, oplossing voor infusie natriumthiosulfaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Pedmarqsi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Pedmarqsi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Pedmarqsi bevat de werkzame stof natriumthiosulfaat.

Pedmarqsi wordt gebruikt om het risico op gehoorschade bij gebruik van cisplatine (een geneesmiddel tegen kanker) te verminderen. Het wordt toegediend aan kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar die met cisplatine worden behandeld tegen solide tumoren die zich niet naar andere delen van het lichaam hebben verspreid.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u of uw kind er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken?

Het kind:

- is allergisch voor natriumthiosulfaat of een van de stoffen in dit geneesmiddel (deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6);
- is jonger dan 1 maand.

Wanneer moet u of uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met een arts of verpleegkundige voordat u of uw kind Pedmarqsi krijgt toegediend als u of het kind:

- in het verleden symptomen van allergische reacties heeft gehad, zoals huiduitslag, snelle hartslag, netelroos of ademhalingsproblemen, na de toediening van een dosis natriumthiosulfaat;
- een bekende allergie heeft voor chemische stoffen die sulfieten worden genoemd, aangezien dit kan betekenen dat u of het kind grotere kans loopt op een allergische reactie op dit geneesmiddel;
- slecht werkende nieren heeft of lijdt aan een ernstige nierziekte;
- vanwege een andere medische aandoening een zoutarm dieet moet volgen.

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Pedmarqsi nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend als u zwanger bent/uw kind zwanger is, zwanger denkt te zijn, of borstvoeding geeft. Dit geneesmiddel wordt alleen toegediend na chemotherapie met cisplatine en cisplatine kan de baby schade toebrengen. Bespreek met uw arts of er tijdens de behandeling en gedurende zes maanden daarna voorbehoedsmiddelen moeten worden gebruikt.

Pedmarqsi bevat boorzuur

Dit geneesmiddel bevat boorzuur, dat bij chronisch gebruik de vruchtbaarheid kan aantasten.

Pedmarqsi bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 23 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per milliliter. Dit komt overeen met 1-2 % van de veilige inname van natrium via de voeding voor kinderen in de leeftijd van 1 tot 17 jaar en 12 % voor baby's in de leeftijd van 7 tot 11 maanden.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Voordat u of uw kind dit geneesmiddel krijgt toegediend, worden er geneesmiddelen gegeven tegen misselijkheid om overgeven te voorkomen.

Dit geneesmiddel heeft de vorm van een oplossing die door een arts of verpleegkundige als infusie (indruppeling) in een ader wordt toegediend. Dit gebeurt meestal via een buisje in een ader in de borst. Dit wordt een centrale lijn genoemd. De infusie duurt ongeveer 15 minuten. De behandeling wordt zes uur na afloop van de toediening van een dosis cisplatine gestart.

De dosering van dit geneesmiddel wordt bepaald op basis van grootte (lichaamsoppervlak) in m², berekend op basis van lengte en gewicht.

De aanbevolen dosis voor personen met een gewicht van 10 kg of meer is 12,8 g per m².

De aanbevolen dosis voor personen met een gewicht tussen 10 kg en 5 kg is 9,6 g per m².

De aanbevolen dosis voor personen met een gewicht van minder dan 5 kg is 6,4 g per m².

Uw arts zal berekenen welke dosis geschikt is voor u of uw kind.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel gekregen?

Aangezien de dosis wordt berekend en gecontroleerd door professionele zorgverleners, is het onwaarschijnlijk dat u of uw kind de verkeerde hoeveelheid krijgt toegediend. In geval van overdosering kan u of uw kind last krijgen van misselijkheid, overgeven, schommelingen in de concentraties natrium, fosfaat of kalium in het bloed, een veranderende bloeddruk of zuur bloed (metabole acidose), wat kan leiden tot misselijkheid, overgeven, slaperigheid en kortademigheid. Uw arts kan u of uw kind een symptomatische behandeling voor deze bijwerkingen geven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Als u of uw kind een ernstige allergische reactie op dit geneesmiddel vertoont met symptomen zoals huiduitslag, een beklemd gevoel op de borstkas, een piepende ademhaling, kortademigheid of een koud gevoel, moet onmiddellijk een arts of verpleegkundige worden gewaarschuwd.

Andere bijwerkingen

De andere bijwerkingen die bij dit geneesmiddel optreden, zijn meestal licht van aard. Tot de bijwerkingen die u of uw kind kan ondervinden, behoren onder meer:

zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid
- overgeven
- verlaagd fosfaat- of kaliumgehalte waargenomen bij bloedonderzoek
- verhoogde natriumspiegel waargenomen bij bloedonderzoek

vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 100 gebruikers)

- verhoogde of verlaagde bloeddruk
- verminderd calciumgehalte waargenomen bij bloedonderzoek
- zuur bloed (metabole acidose), wat kan leiden tot misselijkheid, overgeven, slaperigheid en kortademigheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de flacon na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is natriumthiosulfaat, in watervrije vorm. Elke injectieflacon van 100 ml bevat 8 g natriumthiosulfaat.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - boorzuur (0,25 mg/ml),
 - water voor injectie,
 - zoutzuur en natriumhydroxide voor pH-aanpassing (zie rubriek 2; Pedmarqsi bevat natrium).

Hoe ziet Pedmarqsi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een oplossing voor infusie.

Het heeft de vorm van een heldere en kleurloze steriele oplossing en wordt geleverd in doorzichtige glazen flacons die zijn afgesloten met een rubberen stop en een aluminium flip-offverzegeling. Elke doos bevat één flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/YYYY}>.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Dosering en wijze van toediening

Tijdstip van toediening ten opzichte van cisplatine

Het tijdstip waarop natriumthiosulfaat wordt toegediend ten opzichte van chemotherapie met cisplatine is van cruciaal belang.

Indien natriumthiosulfaat wordt toegediend:

- minder dan zes uur na afloop van de infusie met cisplatine, kan het de werkzaamheid van de cisplatine tegen de tumor verminderen;
- meer dan zes uur na afloop van de infusie met cisplatine, voorkomt het ototoxiciteit mogelijk niet op doeltreffende wijze.

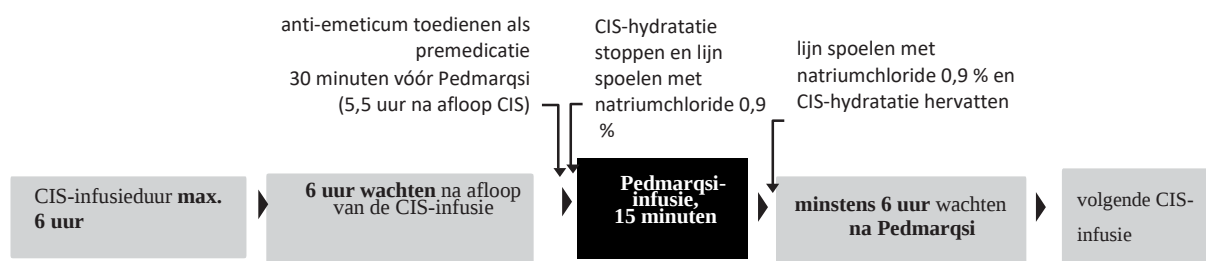
Natriumthiosulfaat mag uitsluitend worden toegediend na een cisplatine-infusie die maximaal zes uur heeft geduurd. Gebruik geen natriumthiosulfaat indien:

- de cisplatine-infusie meer dan zes uur heeft geduurd, of
- er binnen zes uur nog een cisplatine-infusie gepland staat.

Wanneer op opeenvolgende dagen cisplatine wordt toegediend, zorg er dan voor dat er na de natriumthiosulfaatinfusie minimaal zes uur wordt gewacht voordat de volgende cisplatine-infusie wordt toegediend.

Volg na afloop van de infusie met cisplatine de volgende instructies:

- Geef de patiënt dertig minuten vóór toediening van natriumthiosulfaat – d.w.z. 5,5 uur na voltooiing van de cisplatine-infusie – een uiterst doeltreffende intraveneuze meervoudige anti-emetische behandeling (zie rubriek 4.4).
- Dit geneesmiddel is een gebruiksklare oplossing voor infusie.
- Inspecteer de inhoud van de injectieflacon(s) visueel op deeltjes en verkleuring voorafgaand aan toediening.
- Prepareer de benodigde dosis natriumthiosulfaat uit de injectieflacon(s) in een spuit of voeg toe aan een lege steriele infuuszak.
- Zet de hydratatie na cisplatine stop en spoel de infuuslijn met 0,9 % natriumchloride.
- Dien gedurende 15 minuten natriumthiosulfaat toe via infusie (zes uur na beëindiging van de cisplatine-infusie).
- Spoel de infuuslijn met 0,9 % natriumchloride en hervat vervolgens onmiddellijk de hydratatie na cisplatine.



CIS = cisplatine

Zie 'Tijdstip van toediening ten opzichte van cisplatine' voor cruciale informatie over de timing voor de toediening van natriumthiosulfaat.

Dit geneesmiddel wordt verstrekt in de vorm van een flacon voor eenmalig gebruik met 8 g als 80 mg/ml. De aanbevolen dosis natriumthiosulfaat ter voorkoming van ototoxiciteit door cisplatine hangt af van het lichaamsgewicht van de patiënt en is genormaliseerd naar lichaamsoppervlak overeenkomstig onderstaande tabel:

Aanbevolen dosis natriumthiosulfaat voor intraveneuze infusie

Lichaamsgewicht	Dosering	Volume
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 tot 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Instructies voor gebruik, hantering en verwijdering

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De chemische en fysische stabiliteit van het middel tijdens gebruik is aangetoond voor een duur van 24 uur wanneer het bij gecontroleerde kamertemperatuur wordt opgeslagen in intraveneuze zakken van polyvinylchloride, ethyleenvinylacetaat en polyolefine.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk na opening te worden gebruikt. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de

bewaaromstandigheden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker; normaal gesproken gaat het daarbij om maximaal 24 uur bij 2 °C-8 °C.