ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pedmarqsi 80 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka o objętości 100 mL zawiera 8 g tiosiarczanu sodu jako soli bezwodnej.
Każdy mL roztworu do infuzji zawiera 80 mg tiosiarczanu sodu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy mililitr roztworu do infuzji zawiera 0,25 mg kwasu borowego i 23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

Roztwór do infuzji jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem zasadniczo wolnym od widocznych cząstek stałych, o pH 7,7–9,0 i osmolalności 980–1200 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Pedmarqsi jest wskazany do stosowania w zapobieganiu ototoksyczności wywołanej chemioterapią cisplatyną u pacjentów w wieku od 1. miesiąca życia do <18 lat z miejscowymi, niedającymi przerzutów guzami litymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Pedmarqsi jest przeznaczony do stosowania wyłącznie w warunkach szpitalnych, pod nadzorem odpowiednio wykwalifikowanego lekarza.

Dawkowanie

Zalecana dawka tiosiarczanu sodu w zapobieganiu ototoksyczności wywołanej cisplatyną jest określana na podstawie masy ciała i korygowana względem powierzchni ciała zgodnie z poniższą tabelą:

Tabela 1. Zalecana dawka tiosiarczanu sodu do infuzji dożylnej

Masa ciała	Dawka	Objętość
>10 kg	12,8 g/m^2 pc.	160 mL/m^2 pc.
od 5 do 10 kg	9,6 g/m^2 pc.	120 mL/m^2 pc.
<5 kg	6,4 g/m^2 pc.	80 mL/m^2 pc.

Tiosiarczan sodu należy podawać w postaci 15-minutowej infuzji dożylnej, 6 godzin po zakończeniu każdego podania cisplatyny, gdy cisplatyna jest podawana w infuzji nie dłużej niż przez 6 godzin (patrz Sposób podawania).

W celu zmniejszenia częstości występowania nudności i wymiotów zaleca się premedykację lekami przeciwwymiotnymi (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Wcześniaki i noworodki urodzone o czasie w wieku od urodzenia do poniżej 1. miesiąca życia

Tiosiarczan sodu jest przeciwwskazany u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie w wieku od urodzenia do poniżej 1. miesiąca życia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Ze względu na zawartość sodu w tiosiarczanie sodu istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania dożylnego.
Ze względu na hipertoniczny skład zaleca się podawanie do żyły centralnej.

Tiosiarczan sodu podaje się we wlewie dożylnym trwającym 15 minut.
Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Czas podania w odniesieniu do cisplatyny

Kluczowe znaczenie ma czas podania tiosiarczanu sodu względem chemioterapii opartej na cisplatynie.
W przypadku podawania tiosiarczanu sodu:

- przed upływem 6 godzin po zakończeniu wlewu cisplatyny: może on zmniejszyć skuteczność cisplatyny w leczeniu nowotworu;
- po upływie ponad 6 godzin od zakończenia wlewu cisplatyny: może on nie być skuteczny w zapobieganiu ototoksyczności.

Tiosiarczan sodu należy stosować tylko po wlewie cisplatyny trwającym maksymalnie 6 godzin. Nie należy stosować tiosiarczanu sodu, jeżeli:

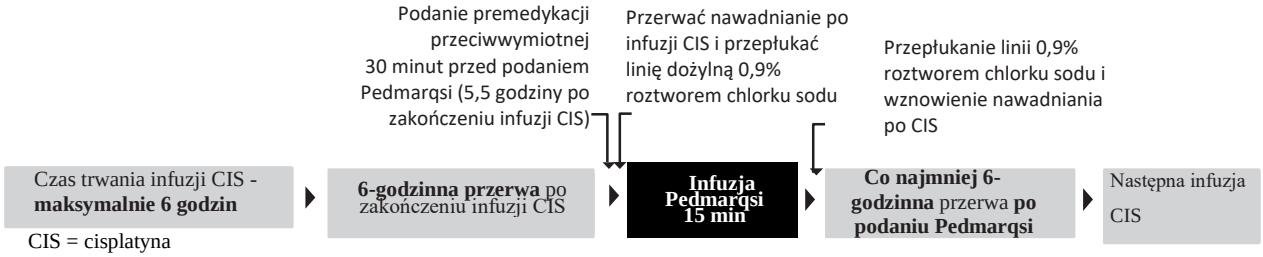
- wlew cisplatyny trwa ponad 6 godzin lub
- zaplanowano kolejny wlew cisplatyny w ciągu 6 godzin.

Jeżeli cisplatyna jest podawana w kolejne dni, należy zapewnić co najmniej 6-godzinną przerwę po podaniu wlewu tiosiarczanu sodu i przed podaniem kolejnego wlewu cisplatyny.

Po zakończeniu infuzji cisplatyny:

- Zastosować wysoce skuteczne wielolekowe dożylne leczenie przeciwwymiotne 30 minut przed podaniem tiosiarczanu sodu, tj. 5,5 godziny po zakończeniu wlewu cisplatyny (patrz punkt 4.4).
- Ten produkt leczniczy jest gotowym do użycia roztworem do infuzji.
- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić zawartość fiolki (fiolek) pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień.
- Przygotować wymaganą dawkę tiosiarczanu sodu z fiolki (fiolek), w strzykawce lub dodać do pustego, sterylnego worka do infuzji.
- Przerwać podawanie płynów nawadniających po infuzji cisplatyny i przepłukać linię dożylną 0,9% roztworem chlorku sodu.
- Podawać wlew tiosiarczanu sodu przez 15 minut (6 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny).

- Przepłukać linię dożylną 0,9% roztworem chlorku sodu i natychmiast wznowić podawanie płynów nawadniających wymaganych po infuzji cisplatyny.



4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Noworodki w wieku poniżej 1. miesiąca życia z powodu ryzyka wystąpienia hipernatremii (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych po podaniu tiosiarczanu sodu zgłaszano reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Objawami były wysypka, tachykardia, dreszcze i duszność.

Tiosiarczan sodu może zawierać śladowe ilości siarczynu sodu. W rzadkich przypadkach może on powodować kilka reakcji nadwrażliwości i skurcz oskrzeli. Nadwrażliwość na siarczyny jest częściej obserwowana u osób chorych na astmę niż u osób bez astmy.

Leki przeciwhistaminowe (np. difenhydramina) i steroidy powinny być natychmiast dostępne do podania w przypadku wystąpienia reakcji alergicznej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Jeśli reakcja nadwrażliwości jest tak nasilona, że pacjent ma kontynuować leczenie za pomocą tiosiarczanu sodu po kolejnym podaniu cisplatyny, należy zastosować premedykację lekami przeciwhistaminowymi i steroidami, i uważnie obserwować pacjenta.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Dawka 12,8 g/m^2 powoduje obciążenie sodem wynoszące 162 mmol/m^2 pc., dawka 9,6 g/m^2 pc. - obciążenie sodem wynoszące 121 mmol/m^2 pc., a dawka 6,4 g/m^2 pc. - obciążenie sodem wynoszące 81 mmol/m^2 pc. Należy ściśle monitorować równowagę elektrolitową i ciśnienie krwi; nie należy podawać tiosiarczanu sodu, jeśli stężenie sodu w surowicy krwi wynosi >145 mmol/litr wyjściowo przed podaniem tiosiarczanu sodu w danym cyklu leczenia.

U pacjentów w wieku <1. miesiąca życia homeostaza sodu jest mniej rozwinięta; z tego względu stosowanie tiosiarczanu sodu u noworodków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy również kontrolować stężenie magnezu, potasu i fosforanów w surowicy, a w razie konieczności stosować suplementację, ponieważ podawanie tiosiarczanu sodu jednocześnie z nawadnianiem wymaganym w związku z chemioterapią opartą na cisplatynie może powodować przejściowe zaburzenia elektrolitowe.

Nudności i wymioty

Podczas wlewu tiosiarczanu sodu można zaobserwować przejściowy wzrost częstości występowania i nasilenia nudności i wymiotów z powodu wysokiego stężenia sodu podawanego w krótkim czasie (patrz punkt 4.8). Oprócz leków przeciwwymiotnych stosowanych profilaktycznie przed podaniem

cisplatyny, w ciągu 30 minut przed podaniem tiosiarczanu sodu należy podać dodatkowe wielolekowe leczenie przeciwwymiotne. Nudności i wymioty zazwyczaj ustępują wkrótce po zakończeniu wlewu tiosiarczanu sodu.

Zaburzenia czynności nerek

Wiadomo, że tiosiarczan sodu jest w znacznym stopniu wydalany przez nerki (patrz punkt 5.2), a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych tiosiarczanu sodu może być większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ chemioterapia oparta na cisplatynie związana jest z działaniem toksycznym na nerki, należy monitorować czynność nerek i zachować ostrożność ściśle kontrolując stężenie elektrolitów, jeśli szybkość przesączania kłębuszkowego (GFR) spadnie poniżej 60 mL/min/1,73 m^2.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,25 mg/mL kwasu borowego jako roztworu buforowego. Kwas borowy może mieć wpływ na płodność, gdy jest podawany długotrwale w dawkach większych niż 0,2 mg/kg/dobę. Ten produkt leczniczy jest podawany z przerwami 6-30 razy przez 6 miesięcy w skojarzeniu z chemioterapią na bazie cisplatyny. Wraz z kwasem borowym pochodzącym z wody pitnej, daje to stężenie wynoszące 0,17–0,22 mg/kg mc./dobę w zależności od wieku i wielkości dziecka.

Ten produkt leczniczy zawiera 23 mg sodu na mL, co odpowiada 1,15% zalecanej przez WHO, maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Odpowiada to również 1,15–2,1% bezpiecznego dobowego spożycia sodu wg Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (ang. European Food Safety Authority, EFSA) wynoszącego 1,1–2 g w przypadku dzieci w wieku od 1 do 17 lat oraz 11,5% bezpiecznego dobowego spożycia sodu wg EFSA wynoszącego 0,2 g w przypadku niemowląt w wieku od 7 do 11 miesięcy. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tiosiarczan sodu należy podawać dopiero po upływie 6 godzin od zakończenia wlewu cisplatyny. Nie należy podawać tiosiarczanu sodu, jeśli cisplatyna jest podawana we wlewie trwającym ponad 6 godzin lub jeśli kolejny wlew cisplatyny jest planowany w ciągu 6 godzin (patrz punkt 4.2). Opóźnione podanie leku zapobiega potencjalnemu zmniejszeniu skuteczności przeciwnowotworowej chemioterapii na bazie cisplatyny.

Nie przeprowadzono żadnych innych badań dotyczących interakcji lekowych. Istotne interakcje farmakokinetyczne są mało prawdopodobne, ponieważ tiosiarczan sodu jest podawany rzadko, jedynie w skojarzeniu z cisplatyną, i jest szybko wydalany z organizmu w ciągu kilku godzin po podaniu. Tiosiarczan sodu potencjalnie indukuje CYP2B6 (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tiosiarczanu sodu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego wpływu na rozrodczość tiosiarczanu sodu podawanego we wlewie dożylnym są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się niestosowanie tiosiarczanu sodu w okresie ciąży.

Tiosiarczan sodu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie. Cisplatyny nie wolno stosować w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna, że ryzyko u danej pacjentki jest klinicznie uzasadnione. Pacjentów otrzymujących cisplatynę należy poinformować o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po leczeniu cisplatyną, ponieważ cisplatyna wykazuje działanie embriotoksyczne i fetotoksyczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiosiarczan sodu lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Jako środek ostrożności zaleca się niestosowanie tiosiarczanu sodu w okresie karmienia piersią.

Tiosiarczan sodu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie, podczas której przeciwwskazane jest karmienie piersią przez kobiety.

Płodność

Nie są dostępne żadne dane kliniczne dotyczące wpływu tiosiarczanu sodu na płodność. Informacje uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające do oceny wpływu wlewu dożylnego tiosiarczanu sodu na płodność.

Tiosiarczan sodu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie. Wiadomo, że leczenie cisplatyną ma negatywny wpływ na płodność.

Ten produkt leczniczy zawiera 0,25 mg/mL kwasu borowego, który może mieć wpływ na płodność, gdy jest podawany długotrwale w dawkach większych niż 0,2 mg/kg mc./dobę (patrz punkt 4.4).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Tiosiarczan sodu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością ≥1 przypadek na 10 pacjentów są wymioty (44%), nudności (23%), hipokaliemia (21%), hipernatremia (19%), hipofosfatemia (18%) oraz nadwrażliwość (11%).

Zaobserwowano jeden poważny przypadek nadwrażliwości, prowadzący do przerwania leczenia w jednym z badań klinicznych (ramię leczenia SIOPEL 6).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawiona poniżej tabela 2 jest uporządkowana zgodnie z klasyfikacją MedDRA układów i narządów (SOC), terminami preferowanymi i częstością występowania. Częstości występowania oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane z badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	**Działanie niepożądane**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Bardzo często (11%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Bardzo często (21%)
	Hipernatremia	Bardzo często (19%)
	Hipofosfatemia	Bardzo często (18%)

	Kwasica metaboliczna	Często (3%)
	Hipokalcemia	Często (7%)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często (2%)
	Niedociśnienie tętnicze	Często (2%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często (44%)
	Nudności	Bardzo często (23%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Nudności i wymioty

Podawanie tiosiarczanu sodu wiąże się z bardzo częstym występowaniem nudności i wymiotów. Nudności i wymioty zazwyczaj ustępują wkrótce po zakończeniu wlewu tiosiarczanu sodu (patrz punkt 4.4).

Hipernatremia

Dawka 12,8 g/m^2 pc. powoduje obciążenie sodem wynoszące 162 mmol/m^2 pc., dawka 9,6 g/m^2 pc. - obciążenie sodem wynoszące 121 mmol/m^2 pc., a dawka 6,4 g/m^2 pc. - obciążenie sodem wynoszące 81 mmol/m^2 pc. W badaniach klinicznych równoważne dawki tiosiarczanu sodu powodowały niewielki, przejściowy wzrost stężenia sodu w surowicy, niezależnie od wieku, powierzchni ciała, masy ciała, całkowitej dobowej dawki tiosiarczanu sodu lub cyklu leczenia cisplatyną. Stężenie sodu powraca do poziomu wyjściowego w ciągu 18 godzin lub 24 godzin po podaniu.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Po leczeniu tiosiarczanem sodu bardzo często występuje hipofosfatemia i hipokaliemia. Należy starannie monitorować równowagę elektrolitową i ciśnienie krwi (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Można oczekiwać, że nadmierne dawki tiosiarczanu sodu wywołają bardzo nasilone nudności i wymioty, a także zaburzenia równowagi elektrolitowej, zmiany ciśnienia krwi i kwasicę. Leczenie przedawkowania powinno obejmować ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym podawanie płynów oraz obserwację stanu klinicznego pacjenta. Nie ma specyficznego antidotum na przedawkowanie tiosiarczanu sodu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antidotum, kod ATC: V03AB06

Mechanizm działania

Mechanizm działania tiosiarczanu sodu chroniącego przed ototoksycznością nie jest w pełni zrozumiały, ale może obejmować zwiększenie poziomu endogennych przeciwutleniaczy, zahamowanie wewnątrzkomórkowego stresu oksydacyjnego oraz bezpośrednią interakcję między

cisplatyną a grupą tiolową wchodzącą w skład tiosiarczanu sodu w celu wytworzenia nieaktywnych form platyny.

Jednoczesna inkubacja tiosiarczanu sodu z cisplatyną powodowała zmniejszenie cytotoksyczności cisplatyny względem komórek nowotworowych w warunkach *in vitro*, a opóźnione dodanie tiosiarczanu sodu do tych hodowli uniemożliwiało osiągnięcie działania ochronnego.

Działanie farmakodynamiczne

Nie są dostępne żadne kliniczne dane farmakodynamiczne poza informacjami podanymi w punkcie dotyczącym mechanizmu działania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność tiosiarczanu sodu (ang. sodium thiosulfate, STS) w zapobieganiu ototoksyczności wywołanej przez cisplatynę (CIS) oceniano w dwóch wieloośrodkowych badaniach, w których 112 dzieci i młodzieży z różnymi rodzajami guzów litych leczono STS po każdym podaniu CIS. Bezpieczeństwo ustalono przy użyciu od 1 do 5 dawek tiosiarczanu sodu na cykl chemioterapii, przy czym schematy obejmowały od 1 dawki CIS+STS na cykl do 5 dawek CIS+STS na cykl.

Badanie 1 (SIOPEL 6) – badanie główne
Badanie 1 było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym i prowadzonym metodą otwartej próby badaniem mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności STS pod względem zmniejszania ototoksyczności u dzieci otrzymujących chemioterapię CIS z powodu wątrobiaka zarodkowego z grupy standardowego ryzyka (ang. standard risk hepatoblastoma, SR-HB). Do udziału w badaniu kwalifikowały się dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do 18 lat z potwierdzonym histologicznie nowo rozpoznanym wątrobiakiem zarodkowym (HB). Dzieci randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej STS po każdej dawce CIS (grupa CIS+STS) lub do grupy otrzymującej CIS w monoterapii.

CIS podawano w sześciogodzinnym wlewie dożylnym. Cztery kursy leczenia CIS podano przed zabiegiem chirurgicznym, a dwa dodatkowe kursy podano po operacji.

W grupie leczonej schematem CIS+STS wlew dożylny STS podawano przez 15 minut, zaczynając 6 godzin po zakończeniu każdej infuzji CIS. Dawki STS były zależne od masy ciała dziecka w następujący sposób: dzieci o masie ciała >10 kg otrzymywały równoważnik 12,8 g/m^2 pc. STS, dzieci o masie ciała ≥5 i ≤10 kg otrzymywały równoważnik 9,6 g/m^2 pc. STS, a dzieci o masie ciała <5 kg otrzymywały równoważnik 6,4 g/m^2 pc. STS.

W badaniu zarejestrowano łącznie 129 dzieci, a randomizacji poddano 114 dzieci (61 pacjentów w grupie stosującej CIS+STS i 53 pacjentów w grupie stosującej CIS w monoterapii). Spośród 114 zrandomizowanych pacjentów 5 pacjentów wycofało się przed rozpoczęciem leczenia: 2 pacjentów z powodu wycofania zgody przez rodziców, 2 pacjentów z powodu zmiany klasyfikacji HB do grupy wysokiego ryzyka i 1 pacjent z powodu niespełnienia kryteriów kwalifikujących.

Utratę słuchu zdefiniowano jako ubytek stopnia ≥1 w skali Brocka, zmierzony za pomocą oceny audiologicznej po zakończeniu leczenia badanego lub w wieku co najmniej 3,5 roku, kiedy można było uzyskać wiarygodny wynik, w zależności od tego, co nastąpiło później. W grupie stosującej CIS+STS odsetek dzieci z utratą słuchu w wieku ≥3,5 roku (20 dzieci [35,1%]) wyniósł około połowę w porównaniu z grupą stosującą CIS w monoterapii (35 dzieci [67,3%] (tabela 3). Oceniano również czas przeżycia bez zdarzeń i czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS).

Tabela 3. Podsumowanie populacji pacjentów i przypadków utraty słuchu w badaniu 1

	CIS w monoterapii	CIS + STS
Populacja pacjentów		
N (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)	52	57
Wiek (lata), mediana (min., maks.)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Masa ciała (kg) (średnia, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (leczona populacja)	56	53
Liczba cykli leczenia CIS (średnia, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Skumulowana dawka CIS (mg/m^2 pc.) (średnia, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Skumulowana dawka STS (g/m^2 pc.) (średnia, SD)	--	85,149 (24,390)
Pacjenci, u których nastąpiła utrata słuchu		
N (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)	52	57
Tak, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nie, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Ryzyko względne (95% CI)		0,521 (0,349, 0,778)
Wartość p		<0,001

Ryzyko utraty słuchu było statystycznie istotnie mniejsze w grupie stosującej CIS+STS w porównaniu z grupą stosującą CIS w monoterapii, co odpowiada istotnemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka po leczeniu STS o 48%.

Przy medianie 4,27 lat obserwacji, hazard względny między grupami leczenia dla czasu przeżycia bez zdarzeń (ang. Event-free survival, EFS) wynosił ([CIS+STS w porównaniu z CIS w monoterapii]: 0,96; 95% CI: 0,42, 2,23) i dla czasu przeżycia całkowitego (OS) (hazard względny: 0,48; 95% CI: 0,09, 2,61).

Badanie 2 (COG ACCL0431) – badanie pomocnicze
Badanie 2 było wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniem mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności STS w zapobieganiu utracie słuchu u dzieci otrzymujących chemioterapię CIS w ramach leczenia nowo rozpoznanego guza germinalnego (25,6%), wątrobiaka zarodkowego (5,6%), rdzeniaka zarodkowego (20,8%), nerwiaka zarodkowego (20,8%), kostniakomięsaka (23,2%), atypowego guza teratoidnego/rabdoidnego (1,6%), raka splotu naczyniówkowego (0,8%) i gwiaździaka anaplastycznego (0,8%) lub jakiegokolwiek innego złośliwego nowotworu leczonego CIS; u 7,5% dzieci wykonano wcześniej napromienianie okolic głowy. Do udziału w badaniu kwalifikowały się dzieci w wieku od 1. roku życia do 18 lat, u których zaplanowano podawanie schematu chemioterapii obejmującego skumulowaną dawkę CIS wynoszącą ≥200 mg/m^2, przy czym poszczególne dawki CIS miały być podawane we wlewie trwającym ≤6 godzin. Dzieci randomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej STS 6 godzin po każdej dawce CIS (CIS+STS) lub do grupy otrzymującej chemioterapię zawierającą CIS, bez następowego podawania STS (CIS w monoterapii).

CIS podawano zgodnie z protokołami leczenia poszczególnych nowotworów obowiązującymi w tamtym czasie w ośrodkach badawczych. W przypadku planowanego podawania wielokrotnych codziennych dawek CIS, w protokole przewidziano co najmniej 10-godzinną przerwę między każdym wlewem STS a początkiem infuzji CIS następnego dnia.

W grupie leczonej schematem CIS+STS, STS 10,2 g/m^2 pc. podawano we wlewie dożylnym przez 15 minut, zaczynając 6 godzin po zakończeniu każdej infuzji CIS. Uwzględniono zmniejszenie dawki dla dzieci, dla których protokół terapeutyczny przewidywał podanie CIS w dawkach przeliczanych na kg masy ciała ze względu na młody wiek lub niską masę ciała; dawka wynosiła 341 mg/kg mc. STS.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była proporcjonalna częstość występowania utraty słuchu pomiędzy grupą stosującą CIS+STS a grupą otrzymującą CIS w monoterapii, zdefiniowana przez porównanie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Mowy, Języka i Słuchu (ang. American Speech-Language-Hearing Association, ASHA) ocenianych na początku badania oraz 4 tygodnie po ostatnim kursie leczenia cisplatyną. Oceniano również czas przeżycia bez zdarzeń (EFS), tj. występowanie lub brak progresji lub nawrotu nowotworu lub rozwój kolejnego złośliwego nowotworu, a także czas przeżycia całkowitego (OS).

W badaniu zarejestrowano łącznie 131 dzieci, a randomizacji poddano 125 dzieci (61 pacjentów w grupie stosującej CIS+STS i 64 pacjentów w grupie stosującej CIS w monoterapii). Spośród 125 zrandomizowanych pacjentów 2 pacjentów wycofało się przed rozpoczęciem leczenia: 1 pacjent z powodu wycofania zgody przez rodziców i 1 pacjent z powodu decyzji badacza.

Wśród 104 pacjentów, u których przeprowadzono ocenę słuchu zarówno wyjściowo jak i po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, w grupie stosującej CIS+STS odsetek dzieci z utratą słuchu (14 dzieci [28,6%]) wyniósł około połowę odsetka w grupie stosującej CIS w monoterapii (31 dzieci [56,4%] (tabela 4).

Tabela 4. Podsumowanie populacji pacjentów i przypadków utraty słuchu w badaniu 2

	CIS w monoterapii	**CIS + STS**
Populacja pacjentów		
N (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)	64	61
Wiek (lata), mediana (min., maks.)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)	64	59
Masa ciała (kg) (średnia, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (populacja objęta oceną bezpieczeństwa)	64	59
Liczba cykli leczenia CIS (średnia, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Skumulowana dawka CIS (mg/m^2 pc.) (średnia, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Skumulowana dawka STS (g/m^2 pc.) (średnia, SD)	--	108,23 (80,24)
Pacjenci, u których nastąpiła utrata słuchu		
N (populacja objęta oceną skuteczności)	55	49
Tak, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nie, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Ryzyko względne (95% CI)		0,516 (0,318, 0,839)
Wartość p		0,0040

Ryzyko utraty słuchu było statystycznie istotnie mniejsze w grupie stosującej CIS+STS w porównaniu z grupą stosującą CIS w monoterapii, co odpowiada istotnemu klinicznie zmniejszeniu ryzyka po leczeniu STS o 48%.

Przy medianie 5,33 lat obserwacji, hazard względny dla EFS między grupami wynosił ([CIS+STS w porównaniu z CIS w monoterapii]: 1,27; 95% CI: 0,73, 2,18). Zaobserwowano rozbieżność pod względem OS (hazard względny: 1,79; 95% CI: 0,86, 3,72). U pacjentów sklasyfikowanych post-hoc z chorobą zlokalizowaną miejscowo, hazard względny dla EFS między grupami wynosił (1,02; 95% CI: 0,49, 2,15), a dla OS (hazard względny: 1,23; 95% CI: 0,41, 3,66).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tiosiarczan sodu jest słabo wchłaniany po podaniu doustnym i musi być podawany dożylnie. Po zakończeniu infuzji dożylnej tiosiarczanu sodu stężenie tiosiarczanu sodu w osoczu jest maksymalne, a następnie szybko się zmniejsza, przy czym okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 50 minut. Powrót do poziomu sprzed podania dawki następuje w ciągu 3 do 6 godzin po podaniu infuzji. Ponad 95% tiosiarczanu sodu jest wydalane z moczem w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu. W związku z tym nie dochodzi do kumulacji w osoczu, gdy tiosiarczan sodu jest podawany przez 2 kolejne dni.

U dzieci i osób dorosłych maksymalne stężenie tiosiarczanu sodu w osoczu po 15-minutowym wlewie dawki równoważnej 12,8 g/m^2 pc. wynosiło około 13 mM. Stężenie tiosiarczanu w osoczu zmienia się w sposób proporcjonalny do dawki. Wydaje się, że wiek nie wpływa na maksymalne stężenie tiosiarczanu sodu w osoczu ani na następowy spadek stężenia. Model farmakokinetyki (PK) populacyjnej obejmujący zmienne wzrostu i dojrzewania u dzieci i młodzieży wykazał, że przewidywane stężenie tiosiarczanu sodu w osoczu po zakończeniu infuzji było spójne w przypadku zalecanych dawek dla określonych przedziałów wiekowych i masy ciała.

Dystrybucja

Tiosiarczan sodu nie wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Tiosiarczan sodu jest solą nieorganiczną, a aniony tiosiarczanowe nie przenikają swobodnie przez błonę komórkową. W związku z tym objętość dystrybucji wydaje się być w dużej mierze ograniczona do przestrzeni pozakomórkowych i wynosi szacunkowo 0,23 L/kg mc. u osób dorosłych. U zwierząt stwierdzono, że tiosiarczan sodu przenika do ślimaka. Wydaje się, że przenikanie przez barierę krew-mózg lub łożysko nie następuje lub jest ograniczone. Tiosiarczan jest endogennym związkiem występującym powszechnie we wszystkich komórkach i narządach. Stężenie endogennego tiosiarczanu w surowicy wynosiło 5,5 ± 1,8 µM u dorosłych ochotników.

Metabolizm

Metabolity tiosiarczanu sodu nie zostały określone w badaniach klinicznych. Tiosiarczan jest endogennym pośrednim produktem metabolizmu aminokwasów zawierających siarkę. W metabolizmie tiosiarczanu nie uczestniczą enzymy CYP. Jest on metabolizowany w wyniku aktywności transferazy siarkowej tiosiarczanu i reduktazy tiosiarczanu do siarczynu, który jest szybko utleniany do siarczanu.

Eliminacja

Tiosiarczan sodu (tiosiarczan) jest wydalany drogą przesączania kłębuszkowego. Po podaniu stężenie tiosiarczanu w moczu jest wysokie, a około połowę dawki tiosiarczanu sodu wykrywa się w postaci niezmienionej w moczu, przy czym prawie całość jest wydalana w ciągu pierwszych 4 godzin po podaniu. Klirens nerkowy tiosiarczanu był porównywalny z klirensem insuliny jako miara GFR.

Wydalanie endogennie wytwarzanego tiosiarczanu w żółci było bardzo małe i nie zwiększyło się po podaniu tiosiarczanu sodu. Nie przeprowadzono badań bilansu masy, ale oczekuje się, że klirens pozanerkowy będzie skutkować głównie wydalaniem siarczanów przez nerki. Niewielka część siarki sulfanowej wchodzącej w skład tiosiarczanu sodu może stać się częścią endogennego metabolizmu komórkowego siarki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów hemodializowanych całkowity klirens tiosiarczanu sodu wynosił 2,04 ± 0,72 mL/min/kg mc. (poza okresem hemodializy) w porównaniu z 4,11 ± 0,77 mL/min/kg mc. u zdrowych ochotników. Klirens ten był zasadniczo podobny do klirensu pozanerkowego obserwowanego u

zdrowych ochotników (1,86 ± 0,45 mL/min/kg mc.). Wobec braku przesączania kłębuszkowego u pacjentów poddawanych hemodializie, skutkowało to jedynie około 25% wzrostem maksymalnego stężenia tiosiarczanu w osoczu i prawie 2-krotnym wzrostem całkowitej ekspozycji. Stężenie tiosiarczanu w osoczu jest uważane za najważniejszy parametr związany ze skutecznością produktu. Ponadto uważa się, że najczęściej występujące działania niepożądane są związane z obciążeniem sodem przy podawaniu tiosiarczanu sodu i równoczesnym zaburzeniu równowagi elektrolitowej (patrz punkt 4.4). W badaniach nieklinicznych wykazano, że ostra toksyczność ograniczająca dawkę była związana z przyjmowaniem sodu. Tiosiarczan sodu jest przeznaczony wyłącznie do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą na cisplatynie. Stosowanie cisplatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym bez podawania cisplatyny tiosiarczan sodu nie byłby podawany u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie są dostępne informacje na temat stosowania tiosiarczanu sodu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak aktywność transferazy siarkowej tiosiarczanu i reduktazy tiosiarczanu jest obecna wszędzie, w tym występuje w: czerwonych krwinkach, wątrobie, nerkach, jelicie, mięśniach i mózgu. W związku z tym zmiany farmakokinetyki tiosiarczanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby są prawdopodobnie ograniczone i nie mają znaczenia klinicznego.

Badania interakcji

Tiosiarczan sodu nie wiąże się z białkami osocza ludzkiego. Ze względu na właściwości chemiczne tiosiarczanu sodu, a także obserwacje z których wynika, że tiosiarczan sodu nie przenika swobodnie przez barierę błony komórkowej i jest wydalany drogą przesączania kłębuszkowego, interakcje z błonowymi transporterami leków są mało prawdopodobne.

Badania in vitro

Enzymy cytochromu P450

Tiosiarczan sodu jest induktorem CYP2B6, ale nie CYP1A2 ani CYP3A4. Tiosiarczan sodu nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 w stężeniach istotnych klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Tiosiarczan sodu nie wykazywał działania genotoksycznego *w badaniu mutacji powrotnych u bakterii w warunkach in vitro* (test Amesa) z aktywacją metaboliczną lub bez aktywacji metabolicznej i nie był klastogenny *w badaniu in vitro* na komórkach ssaków (test wymiany chromatyd siostrzanych) z wykorzystaniem ludzkich limfocytów z krwi obwodowej.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnej rakotwórczości tiosiarczanu sodu.

Zaburzenie płodności

Informacje uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające do oceny wpływu wlewu dożylnego tiosiarczanu sodu na płodność.

Toksyczność rozwojowa

Informacje uzyskane z badań na zwierzętach są niewystarczające do oceny zagrożeń dla rozwoju związanych z wlewem dożylnym tiosiarczanu sodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas borowy
Woda do wstrzykiwań
Kwas chlorowodorowy (do regulacji pH)
Wodorotlenek sodu (do regulacji pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie użytkowania przez 24 godziny w kontrolowanej temperaturze pokojowej dla produktu przechowywanego w workach infuzyjnych z polichlorku winylu, kopolimeru etylenu i octanu winylu i poliolefiny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste fiolki ze szkła typu I o pojemności 100 mL, zamknięte szczelnie korkiem z chlorowanego kauczuku butylowego i aluminiowym wieczkiem typu „flip-off”. Każda fiolka zawiera 100 mL roztworu do infuzji.

Fiolki są dostarczane w pudełkach tekturowych zawierających po 1 fiolce.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy jest jałowym, gotowym do użycia roztworem do infuzji.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku, a niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1734/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ZAŁĄCZNIK II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pedmarqsi 80 mg/mL, roztwór do infuzji
tiosiarczan sodu

2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda fiolka o pojemności 100 mL zawiera 8 g tiosiarczanu sodu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas borowy, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 fiolka
8 g/100 mL

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne. Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Leku Pedmarqsi nie należy stosować u noworodków w wieku poniżej 1. miesiąca życia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1734/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pedmarqsi 80 mg/mL, roztwór do infuzji
tiosiarczan sodu

2. ZAWARTOŚĆ <SUBSTANCJI CZYNNEJ> <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda fiolka o pojemności 100 mL zawiera 8 g tiosiarczanu sodu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas borowy, woda do wstrzykiwań, kwas chlorowodorowy, wodorotlenek sodu
Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

1 fiolka
8 g/100 mL

5. SPOSÓB I <DROGA> <DROGI> PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylne. Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Leku Pedmarqsi nie należy stosować u noworodków w wieku poniżej 1. miesiąca życia.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1734/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Pedmarqsi 80 mg/mL, roztwór do infuzji
tiosiarczan sodu

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Pedmarqsi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pedmarqsi
3. Jak stosować lek Pedmarqsi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Pedmarqsi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Pedmarqsi i w jakim celu się go stosuje

Lek Pedmarqsi zawiera substancję czynną tiosiarczan sodu.

Lek Pedmarqsi stosuje się w celu zmniejszenia ryzyka utraty słuchu na skutek stosowania leku przeciwnowotworowego - cisplatyny. Lek podaje się dzieciom i młodzieży w wieku od 1. miesiąca do 18 lat, leczonym cisplatyną z powodu guzów litych, które nie rozprzestrzeniły się do innych części ciała.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Pedmarqsi

Kiedy nie podawać leku Pedmarqsi
jeśli dziecko:
- ma uczulenie na tiosiarczan sodu lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jest w wieku poniżej 1. miesiąca życia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem podawania leku Pedmarqsi należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:
- po podaniu poprzedniej dawki tiosiarczanu sodu u pacjenta wystąpiły objawy reakcji alergicznych, takie jak: wysypka skórna, przyspieszone bicie serca, pokrzywka lub trudności z oddychaniem;
- u pacjenta potwierdzono alergię na związki chemiczne o nazwie siarczyny – może to oznaczać, że u pacjenta istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej na ten lek;
- pacjent ma osłabioną czynność nerek lub ciężką chorobę nerek;
- pacjent wymaga stosowania diety o małej zawartości soli ze względu na inne schorzenie.

Lek Pedmarqsi a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku nie należy podawać, jeśli pacjentka jest w ciąży (lub może być w ciąży) lub karmi piersią. Lek ten jest podawany wyłącznie po chemioterapii cisplatyną, a cisplatyna może zaszkodzić dziecku. Należy omówić z lekarzem konieczność stosowania antykoncepcji zarówno w trakcie leczenia, jak i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Lek Pedmarqsi zawiera kwas borowy
Ten lek zawiera kwas borowy, który może zaburzać płodność w przypadku jego długotrwałego podawania.

Lek Pedmarqsi zawiera sód
Ten lek zawiera 23 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdym mililitrze. Odpowiada to 1-2% bezpiecznego dobowego spożycia sodu u dzieci w wieku od 1. roku do 17 lat oraz 12% u niemowląt w wieku od 7 do 11 miesięcy.

3. Jak stosować lek Pedmarqsi

Przed otrzymaniem tego leku pacjent otrzyma leki przeciwwymiotne, które pomogą zapobiegać wymiotom.

Lek ten jest roztworem podawanym w postaci wlewu dożylnego (kroplówki) przez lekarza lub pielęgniarkę. Odbywa się to zwykle przez rurkę wprowadzaną do żyły w klatce piersiowej, nazywanej linią centralną. Wlew dożylny trwa 15 minut. Leczenie rozpoczyna się 6 godzin po zakończeniu podawania dawki cisplatyny.

Dawkę tego leku ustala się na podstawie wielkości (powierzchni ciała) pacjenta w m^2, którą oblicza się na podstawie wzrostu i masy ciała.
Zalecana dawka dla osób o masie ciała co najmniej 10 kg wynosi 12,8 g na m^2 pc.
Zalecana dawka dla osób o masie ciała między 10 kg a 5 kg wynosi 9,6 g na m^2 pc.
Zalecana dawka dla osób o masie ciała poniżej 5 kg wynosi 6,4 g na m^2 pc.
Lekarz ustali dawkę odpowiednią dla pacjenta.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Pedmarqsi
Ze względu na to, że dawka jest ustalana i sprawdzana przez personel medyczny, jest mało prawdopodobne, że pacjent otrzyma nieprawidłową dawkę leku. W przypadku przedawkowania u pacjenta mogą wystąpić nudności, wymioty, zmiany stężenia sodu, fosforanów lub potasu we krwi, zmiany ciśnienia krwi lub zwiększone stężenie kwasów we krwi (kwasica metaboliczna), co może powodować nudności, wymioty, senność i duszność. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych lekarz może zalecić pacjentowi leczenie objawowe.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna na ten lek z objawami, takimi jak wysypka skórna, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, duszność lub uczucie zimna, należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce.

Inne działania niepożądane

Pozostałe działania niepożądane obserwowane podczas stosowania tego leku są zazwyczaj łagodne. Działania niepożądane, które mogą wystąpić u pacjenta, to:

Bardzo częste (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- Mdłości (nudności)
- Wymioty
- Obniżone stężenie fosforanów lub potasu stwierdzone w badaniach krwi
- Zwiększone stężenie sodu stwierdzone w badaniach krwi

Częste (występujące częściej niż u 1 na 100 pacjentów)
- Podwyższone lub obniżone ciśnienie tętnicze krwi
- Obniżone stężenie wapnia stwierdzone w badaniach krwi
- Zwiększone stężenie kwasów we krwi (kwasica metaboliczna), co może powodować nudności, wymioty, senność i duszność

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Pedmarqsi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na fiolce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Pedmarqsi
- Substancją czynną leku jest tiosiarczan sodu, w postaci bezwodnej. Każda fiolka o pojemności 100 mL zawiera 8 g tiosiarczanu sodu.
- Pozostałe składniki to:
  - kwas borowy (0,25 mg/mL)
  - woda do wstrzykiwań
  - kwas chlorowodorowy i wodorotlenek sodu do regulacji pH (patrz punkt 2 Lek Pedmarqsi zawiera sód).

Jak wygląda lek Pedmarqsi i co zawiera opakowanie
Lek ten jest roztworem do infuzji.

Lek jest przejrzystym i bezbarwnym jałowym roztworem dostarczanym w przezroczystych szklanych fiolkach zamkniętych gumowym korkiem i aluminiowym wieczkiem typu „flip-off". Każde pudełko tekturowe zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandia

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu.

<----------->

Informacje przeznaczone **wyłącznie dla fachowego personelu medycznego**:

Dawkowanie i sposób podawania

Czas podania w odniesieniu do cisplatyny

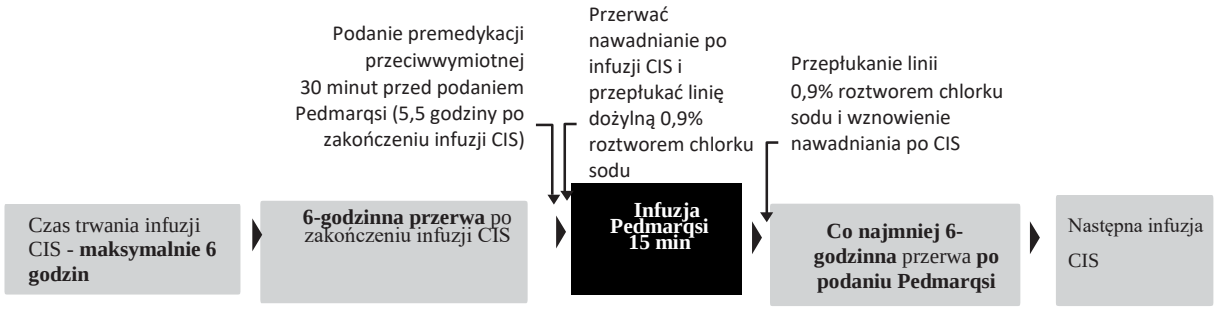
Kluczowe znaczenie ma czas podania tiosiarczanu sodu względem chemioterapii opartej na cisplatynie.
W przypadku podawania tiosiarczanu sodu:
- przed upływem 6 godzin po zakończeniu wlewu cisplatyny, może on zmniejszyć skuteczność cisplatyny w leczeniu nowotworu;
- po upływie ponad 6 godzin od zakończenia wlewu cisplatyny, może on nie być skuteczny w zapobieganiu ototoksyczności.

Tiosiarczan sodu należy stosować tylko po wlewie cisplatyny trwającym maksymalnie 6 godzin. Nie należy stosować tiosiarczanu sodu, jeżeli:
- wlew cisplatyny trwa ponad 6 godzin lub
- zaplanowano kolejny wlew cisplatyny w ciągu 6 godzin.

Jeżeli cisplatyna jest podawana w kolejne dni, należy zapewnić co najmniej 6-godzinną przerwę po podaniu wlewu tiosiarczanu sodu i przed podaniem kolejnego wlewu cisplatyny.

Po zakończeniu infuzji cisplatyny:
- Zastosować wysoce skuteczne wielolekowe dożylne leczenie przeciwwymiotne 30 minut przed podaniem tiosiarczanu sodu, tj. 5,5 godziny po zakończeniu wlewu cisplatyny (patrz punkt 4.4).
- Ten lek jest gotowym do użycia roztworem do infuzji.
- Przed podaniem należy wzrokowo sprawdzić zawartość fiolki (fiolek) pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień.
- Przygotować wymaganą dawkę tiosiarczanu sodu z fiolki (fiolek) w strzykawce lub dodać do pustego, sterylnego worka do infuzji.
- Przerwać podawanie płynów nawadniających po infuzji cisplatyny i przepłukać linię dożylną 0,9% roztworem chlorku sodu.
- Podawać wlew tiosiarczanu sodu przez 15 minut (6 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny).

- Przepłukać linię dożylną 0,9% roztworem chlorku sodu i natychmiast wznowić podawanie płynów nawadniających wymaganych po infuzji cisplatyny.



CIS = cisplatyna

Kluczowe informacje dotyczące czasu podawania tiosiarczanu sodu można znaleźć w punkcie *„Czas podania w odniesieniu do cisplatyny”*.

Ten lek jest dostarczany w fiolce do jednorazowego użytku zawierającej 8 g jako 80 mg/mL. Zalecana dawka tiosiarczanu sodu w zapobieganiu ototoksyczności wywołanej cisplatyną jest określana na podstawie masy ciała i korygowana względem powierzchni ciała zgodnie z poniższą tabelą:

Zalecana dawka tiosiarczanu sodu do infuzji dożylnej

Masa ciała	Dawka	Objętość
>10 kg	12,8 g/m^2 pc.	160 mL/m^2 pc.
od 5 do 10 kg	9,6 g/m^2 pc.	120 mL/m^2 pc.
<5 kg	6,4 g/m^2 pc.	80 mL/m^2 pc.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości

Ten lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność w trakcie użytkowania przez 24 godziny w kontrolowanej temperaturze pokojowej dla produktu przechowywanego w workach infuzyjnych z polichlorku winylu, kopolimeru etylenu i octanu winylu i poliolefiny.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.