

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Pedmarqsi 80 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 8 g de tiosulfato de sódio sob a forma de sal anidro. Cada ml de solução para perfusão contém 80 mg de tiosulfato de sódio.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada ml de solução para perfusão contém 0,25 mg de ácido bórico e 23 mg de sódio.

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão

A solução para perfusão é uma solução transparente e incolor essencialmente isenta de partículas, com um pH de 7,7 - 9,0 e uma osmolalidade de 980 - 1200 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Pedmarqsi está indicado na prevenção da ototoxicidade induzida pela quimioterapia com cisplatina em doentes com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos, com tumores sólidos localizados, não metastáticos.

4.2 Posologia e modo de administração

Pedmarqsi destina-se exclusivamente a uso hospitalar, sob a supervisão de um médico devidamente qualificado.

Posologia

A dose recomendada de tiosulfato de sódio para a prevenção da ototoxicidade induzida pela cisplatina é baseada no peso e normalizada para a área de superfície corporal de acordo com a tabela seguinte:

Tabela 1. Dose recomendada de tiosulfato de sódio para perfusão intravenosa

Peso corporal	Dose	Volume
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 a 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

O tiosulfato de sódio deve ser administrado por perfusão intravenosa de 15 minutos, 6 horas após a conclusão de cada administração de cisplatina, quando a cisplatina é administrada por perfusão durante um período não superior a 6 horas (ver Modo de administração).

Recomenda-se o pré-tratamento com antieméticos para reduzir a incidência de náuseas e vômitos (ver secção 4.4).

Populações especiais

Lactentes prematuros e recém-nascidos desde o nascimento até menos de 1 mês de idade

O tiosulfato de sódio é contraindicado em recém-nascidos antes do termo e em recém-nascidos desde o nascimento até menos de 1 mês de idade (ver secções 4.3 e 4.4).

Compromisso renal

Não está recomendado qualquer ajuste da dose em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2). Devido ao teor de sódio do tiosulfato de sódio, existe um risco aumentado de reações adversas em doentes com insuficiência renal (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não se recomenda qualquer ajustamento da dose em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

Modo de administração

Para via intravenosa.

Devido à formulação hipertónica, recomenda-se a administração através de uma veia central.

O tiosulfato de sódio é administrado sob a forma de uma perfusão de 15 minutos.

Cada frasco para injetáveis é de utilização única.

Tempo de administração em relação à cisplatina

O momento da administração do tiosulfato de sódio relativamente à quimioterapia com cisplatina é essencial.

Se for administrado tiosulfato de sódio:

- Menos de 6 horas após o fim da perfusão de cisplatina: pode reduzir a eficácia da cisplatina contra o tumor
- Mais de 6 horas após o fim da perfusão de cisplatina: pode não ser eficaz na prevenção da ototoxicidade

Utilizar apenas tiosulfato de sódio após perfusão de cisplatina com uma duração igual ou inferior a 6 horas. Não utilize tiosulfato de sódio se:

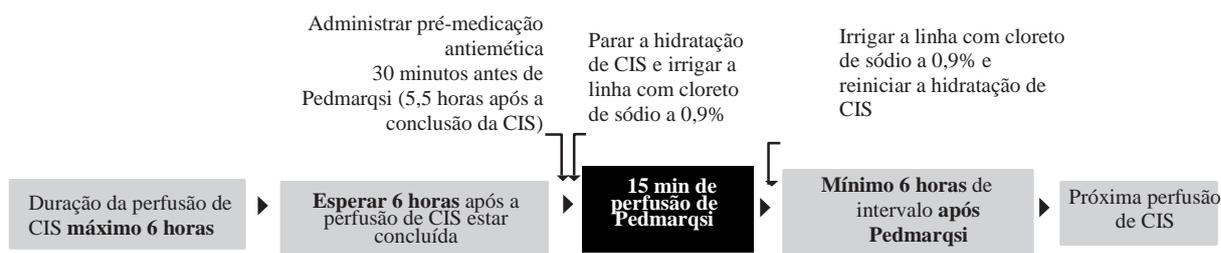
- A perfusão de cisplatina for superior a 6 horas, ou
- Estiver prevista uma perfusão subsequente de cisplatina no prazo de 6 horas

Quando a cisplatina é administrada em dias consecutivos, assegurar um intervalo mínimo de 6 horas após a perfusão de tiosulfato de sódio antes de ser administrada uma perfusão subsequente de cisplatina.

Após o final da perfusão de cisplatina:

- Fornecer terapêutica antiemética intravenosa multiagentes altamente eficaz, 30 minutos antes da administração de tiosulfato de sódio, ou seja, 5,5 horas após a conclusão da perfusão de cisplatina (ver secção 4.4)
- Este medicamento é uma solução para perfusão pronta a usar
- Inspeccionar visualmente o conteúdo do(s) frasco(s) para injetáveis para detetar a presença de partículas e descoloração antes da administração
- Preparar a dose necessária de tiosulfato de sódio do(s) frasco(s) para injetáveis, numa seringa ou inseri-los a um saco de perfusão estéril vazio
- Parar o fluido de hidratação de cisplatina e irrigar a linha com cloreto de sódio a 0,9%
- Perfundir tiosulfato de sódio durante 15 minutos (6 horas após completar a perfusão de cisplatina)

- Irrigar a linha com cloreto de sódio a 0,9% e reiniciar a hidratação de cisplatina imediatamente a seguir.



CIS = cisplatina

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Recém-nascidos com menos de 1 mês de idade devido ao risco de hipernatremia (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade em estudos clínicos após a administração de tiosulfato de sódio (ver secção 4.8). Os sintomas incluíram erupção cutânea, taquicardia, arrepios e dispneia.

O tiosulfato de sódio pode conter vestígios de sulfito de sódio. Raramente, pode causar várias reações de hipersensibilidade e broncospasma. A sensibilidade ao sulfito é observada mais frequentemente em pessoas asmáticas do que em pessoas não asmáticas.

Devem estar imediatamente disponíveis anti-histamínicos (p. ex. difenidramina) e esteroides para administração em caso de reação alérgica, conforme indicado clinicamente.

Se a reação de hipersensibilidade for tal que o doente deva continuar com tiosulfato de sódio após a administração seguinte de cisplatina, a pré-medicação com anti-histamínicos e esteroides deve ser administrada e o doente deve ser cuidadosamente observado.

Desequilíbrio eletrolítico

Uma dose de 12,8 g/m² fornece uma carga de sódio de 162 mmol/m², uma dose de 9,6 g/m² fornece uma carga de sódio de 121 mmol/m² e uma dose de 6,4 g/m² fornece uma carga de sódio de 81 mmol/m². O equilíbrio eletrolítico e a pressão arterial devem ser cuidadosamente monitorizados, e o tiosulfato de sódio não deve ser administrado se o sódio sérico for > 145 mmol/litro no início do estudo antes de o tiosulfato de sódio ser administrado durante um ciclo de tratamento.

Os doentes com idade inferior a 1 mês têm a homeostasia do sódio menos desenvolvida; por conseguinte, o tiosulfato de sódio é contraindicado em recém-nascidos (ver secção 4.3).

Os níveis de magnésio, potássio e fosfato séricos devem também ser monitorizados e, se necessário, devem ser administrados complementos, uma vez que a combinação da carga de fluidos associada à quimioterapia à base de cisplatina e a administração de tiosulfato de sódio podem causar perturbações transitórias dos eletrólitos.

Náuseas e vômitos

Podem ser observados aumentos transitórios na incidência e gravidade das náuseas e vômitos com a perfusão de tiosulfato de sódio, devido aos elevados níveis de sódio administrados durante um curto período de tempo (ver secção 4.8). Para além de quaisquer antieméticos profiláticos administrados antes da administração da cisplatina, devem ser administrados antieméticos multiagentes adicionais nos 30 minutos anteriores à administração do tiosulfato de sódio. As náuseas e os vômitos tendem a parar logo após a conclusão da perfusão de tiosulfato de sódio.

Compromisso renal

Sabe-se que o tiosulfato de sódio é substancialmente excretado pelos rins (ver secção 5.2) e o risco de reações adversas do tiosulfato de sódio pode ser maior em doentes com função renal reduzida. Dado que a quimioterapia com cisplatina está associada a toxicidade renal, a função renal deve ser monitorizada e deve ser tomada precaução com monitorização rigorosa dos eletrólitos se a taxa de filtração glomerular (TFG) descer abaixo de 60 ml/min/1,73 m².

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,25 mg/ml de ácido bórico como tampão. O ácido bórico pode afetar a fertilidade quando administrado cronicamente em doses superiores a 0,2 mg/kg/dia. Este medicamento é administrado 6 a 30 vezes de forma intermitente ao longo de um período de 6 meses em associação com quimioterapia à base de cisplatina. Juntamente com o ácido bórico da água potável, este valor equivale a 0,17 - 0,22 mg/kg/dia, dependendo da idade e do tamanho da criança.

Este medicamento contém 23 mg de sódio por ml, equivalente a 1,15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Isto é também equivalente a 1,15 - 2,1% da dose diária segura da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) de 1,1 - 2 g de sódio para crianças com idades compreendidas entre os 1 e os 17 anos e equivalente a 11,5% da dose diária segura da EFSA de 0,2 g em bebés com idades compreendidas entre os 7 e os 11 meses. Este aspeto tem de ser tido em consideração para os doentes que recebem uma dieta de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tiosulfato de sódio só deve ser administrado pelo menos 6 horas após o final da perfusão de cisplatina. O tiosulfato de sódio não deve ser administrado quando a cisplatina é perfundida durante mais de 6 horas, ou se estiver planeada uma perfusão subsequente de cisplatina no prazo de 6 horas (ver secção 4.2). A administração retardada previne a potencial interferência com a eficácia da quimioterapia com cisplatina contra o tumor.

Não foram realizados outros estudos de interações medicamentosas. São improváveis interações farmacocinéticas relevantes, uma vez que a administração de tiosulfato de sódio é pouco frequente, apenas em conjunto com cisplatina, e o tiosulfato de sódio é rapidamente eliminado no espaço de horas após administração. O tiosulfato de sódio induz potencialmente o CYP2B6 (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tiosulfato de sódio em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva com perfusão intravenosa de tiosulfato de sódio (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de tiosulfato de sódio durante a gravidez.

O tiosulfato de sódio só se destina a ser administrado em conjunto com a quimioterapia com cisplatina. A cisplatina não é utilizada durante a gravidez, a menos que o médico considere clinicamente justificado o risco num determinado doente. Os doentes que recebem cisplatina são

alertados para a necessidade de utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento e durante 6 meses após o tratamento com cisplatina, uma vez que a cisplatina é embriotóxica e fetotóxica.

Amamentação

Desconhece-se se o tiosulfato de sódio/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído um risco para os recém-nascidos/lactentes. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de tiosulfato de sódio durante a amamentação.

O tiosulfato de sódio destina-se apenas a ser administrado em associação com quimioterapia à base de cisplatina, durante a qual a amamentação é contraindicada em doentes do sexo feminino.

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos do tiosulfato de sódio na fertilidade. Não existe informação suficiente de estudos em animais para avaliar os efeitos da perfusão intravenosa de tiosulfato de sódio na fertilidade.

O tiosulfato de sódio só se destina a ser administrado em conjunto com a quimioterapia à base de cisplatina. Sabe-se que o tratamento com cisplatina afeta negativamente a fertilidade.

Este medicamento contém 0,25 mg/ml de ácido bórico que pode afetar a fertilidade quando administrado cronicamente em doses superiores a 0,2 mg/kg/dia (ver secção 4.4).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos do tiosulfato de sódio sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas com uma frequência ≥ 1 casos por 10 doentes são vômitos (44%), náuseas (23%), hipocalcemia (21%), hipernatraemia (19%), hipofosfatemia (18%) e hipersensibilidade (11%).

Foi observado um caso grave de hipersensibilidade, que levou à interrupção do tratamento, num dos estudos clínicos (grupo de tratamento do SIOPEL 6).

Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 2 apresentada abaixo está de acordo com a classificação das classes de sistemas de órgãos MedDRA (SOC), nível do termo preferencial (TP) e frequência. As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem descendente em termos de gravidade.

Tabela 2. Reações adversas de estudos clínicos

Classe de sistemas de órgãos	Efeito indesejável	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Muito frequente (11%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocalcemia	Muito frequente (21%)
	Hipernatraemia	Muito frequente (19%)
	Hipofosfatemia	Muito frequente (18%)
	Acidose metabólica	Comum (3%)

	Hipocalcemia	Comum (7%)
Vasculopatias	Vasculopatias	Frequente (2%)
	Hipotensão	Frequente (2%)
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Muito frequente (44%)
	Náuseas	Muito frequente (23%)

Descrição de reações adversas selecionadas

Náuseas e vômitos

A administração de tiosulfato de sódio está associada a uma elevada incidência de náuseas e vômitos. Estas náuseas e vômitos tendem a parar imediatamente após a conclusão da perfusão de tiosulfato de sódio (ver secção 4.4).

Hipernatraemia

Uma dose de 12,8 g/m² fornece uma carga de sódio de 162 mmol/m², uma dose de 9,6 g/m² fornece uma carga de sódio de 121 mmol/m² e uma dose de 6,4 g/m² fornece uma carga de sódio de 81 mmol/m². Em estudos clínicos, as doses de tiosulfato de sódio equivalentes resultaram num pequeno aumento transitório dos níveis séricos de sódio, independentemente da idade, da área da superfície corporal, do peso corporal, da dose diária total de tiosulfato de sódio ou do ciclo da cisplatina. Os níveis de sódio regressam aos valores basais ao fim de 18 horas ou 24 horas após a administração.

Desequilíbrio eletrolítico

A hipofosfatemia e a hipocalcemia são muito frequentes após o tratamento com tiosulfato de sódio. O equilíbrio eletrolítico e a pressão arterial devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

É de esperar que doses excessivas de tiosulfato de sódio produzam náuseas e vômitos graves, bem como desequilíbrio eletrolítico, alterações na pressão arterial e acidose. O tratamento de uma sobredosagem deve consistir em medidas gerais de apoio, incluindo a administração de fluidos e a observação do estado clínico do doente. Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com tiosulfato de sódio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antídotos, código ATC: V03AB06

Mecanismo de ação

O mecanismo de proteção do tiosulfato de sódio contra a ototoxicidade não é totalmente compreendido, mas pode incluir o aumento dos níveis de antioxidantes endógenos, a inibição do stress oxidativo intracelular e a interação direta entre a cisplatina e o grupo de tiol no tiosulfato de sódio para produzir espécies inativas de platina.

A incubação simultânea de tiosulfato de sódio com cisplatina reduziu a citotoxicidade *in vitro* da cisplatina em células tumorais; o adiamento da adição de tiosulfato de sódio a estas culturas evitou o efeito protetor.

Efeitos farmacodinâmicos

A informação farmacodinâmica clínica não está disponível além da fornecida na secção do mecanismo de ação.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do tiosulfato de sódio (TSS) na prevenção da ototoxicidade induzida pela cisplatina (CIS) foi estudada em dois estudos multicêntricos, nos quais 112 doentes pediátricos com vários tipos de tumores sólidos foram tratados com TSS após cada administração de CIS. A segurança foi estabelecida utilizando 1 a 5 doses de tiosulfato de sódio por ciclo de quimioterapia, com regimes que variam entre 1 dose de CIS + TSS por ciclo e 5 doses de CIS + TSS por ciclo.

Estudo 1 (SIOPEL 6) – estudo principal

O Estudo 1 foi um estudo multicêntrico, aleatorizado, controlado, aberto para avaliar a eficácia e a segurança de TSS na redução da ototoxicidade em crianças a receber quimioterapia com CIS para o hepatoblastoma de risco padrão (HB-RP). As crianças com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos com HB recentemente diagnosticada histologicamente confirmada eram elegíveis. As crianças foram aleatorizadas 1:1 para receber TSS após cada dose de CIS (grupo de CIS+TSS) ou CIS isoladamente.

A CIS foi administrada sob a forma de perfusão intravenosa de 6 horas. Foram realizadas quatro administrações de CIS antes da cirurgia e 2 administrações adicionais pós-cirurgia.

No grupo CIS + TSS, a perfusão intravenosa de TSS foi administrada durante 15 minutos, com início 6 horas após conclusão de cada perfusão de CIS. As doses de TSS dependiam do peso da criança, do seguinte modo: as crianças > 10 kg receberam um equivalente a 12,8 g/m² de TSS, as crianças ≥ 5 a ≤ 10 kg receberam um equivalente a 9,6 g/m² de TSS e as crianças < 5 kg receberam um equivalente a 6,4 g/m² de TSS.

Foi registado um total de 129 crianças e 114 crianças foram aleatorizadas no estudo (61 doentes no grupo CIS+TSS e 53 doentes no grupo CIS Isoladamente). Dos 114 doentes aleatorizados, 5 abandonaram o estudo antes do tratamento: 2 doentes devido à retirada do consentimento parental, 2 doentes devido à reclassificação como HB de risco elevado e 1 devido a inelegibilidade.

A perda auditiva foi definida como um Grau Brock ≥ 1, medido com base em avaliações audiológicas após o final do tratamento do estudo ou à idade de, pelo menos, 3,5 anos, quando foi possível obter um resultado fiável, consoante o que ocorrer mais tarde. A percentagem de crianças no grupo CIS + TSS com perda auditiva na idade ≥ 3,5 anos (20 crianças [35,1 %]) foi cerca de metade em comparação com o grupo de tratamento CIS Isoladamente (35 crianças [67,3 %]) (Tabela 3). Foram também avaliadas a sobrevivência sem acontecimentos e a SG.

Tabela 3: Resumo da população de doentes e perda de audição no estudo 1

	CIS isoladamente	CIS + TSS
População de doentes		
N (população com intenção de tratar)	52	57
Idade (anos), mediana (min, máx)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Peso (kg) (média, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (população tratada)	56	53
Número de ciclos de CIS (média, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Dose de CIS cumulativa (mg/m ²) (média, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Dose de TSS cumulativa (g/m ²) (média, SD)	--	85,149 (24,390)
Doentes que sofreram perda de audição		
N (população com intenção de tratar)	52	57
Sim, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Não, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Risco Relativo (IC 95 %)		0,521 (0,349, 0,778)
Valor p		< 0,001

O risco de perda auditiva foi estatisticamente significativamente menor no grupo CIS+TSS em comparação com o grupo CIS Isoladamente, correspondendo a um risco clinicamente significativo 48 % mais baixo após o tratamento TSS.

A uma mediana de 4,27 anos de seguimento, a taxa de risco entre os grupos de tratamento na sobrevivência sem evento (SSE) foi ([CIS+TSS vs CIS Isoladamente]: 0,96; IC 95 %: 0,42, 2,23) e na sobrevivência global (SG) (taxa de risco: 0,48; IC 95 %: 0,09, 2,61).

Estudo 2 (COG ACCL0431) — Estudo de apoio

O estudo 2 foi um-estudo multicêntrico, aleatorizado, controlado e aberto, destinado a avaliar a eficácia e a segurança de TSS na prevenção da perda auditiva em crianças que receberam quimioterapia à base de CIS para o tratamento de tumores de células germinativas recentemente diagnosticados (25,6%), hepatoblastoma (5,6%), meduloblastoma (20,8%), neuroblastoma (20,8%), osteosarcoma (23,2%), teratoide atípico/tumor rabdoide (1,6%), carcinoma de plexo coroide (0,8%) e astrocitoma anaplasista (0,8%), ou qualquer outra doença maligna tratada com CIS; 7,5% tinham sido submetidos a radiação craniana anteriormente. Foram elegíveis as crianças com idades compreendidas entre 1 e 18 anos com um regime de quimioterapia programado para receber uma dose cumulativa de CIS ≥ 200 mg/m², com doses individuais de CIS a serem perfundidas durante ≤ 6 horas. As crianças foram aleatorizadas 1:1 para receber 6 horas de TSS após cada dose de CIS (CIS+TSS) ou quimioterapia que incluía CIS, sem TSS subsequente (CIS isoladamente).

A CIS foi administrada de acordo com os protocolos de tratamento do cancro específicos da doença na altura. Quando estavam previstas várias doses diárias de CIS, o protocolo estipulava um intervalo de, pelo menos, 10 horas entre uma perfusão TSS e o início da perfusão CIS do dia seguinte.

No grupo CIS + TSS, foram administrados 10,2 g/m² de TSS por perfusão intravenosa durante 15 minutos, com início 6 horas após a conclusão de cada perfusão de CIS. Foi incluída uma redução da dose para crianças cujo protocolo terapêutico administrou CIS por kg devido a idade jovem ou baixo peso corporal, que foi de 341 mg/kg de TSS.

O parâmetro de avaliação final primário foi a incidência proporcional de perda auditiva entre o grupo CIS + TSS e o grupo CIS isoladamente, tal como definido pela comparação dos critérios da American Speech-Language Hearing Association (ASHA) avaliados no início e 4 semanas após o último ciclo de tratamento com cisplatina. A EFS, ou seja, a presença ou ausência de progressão tumoral ou recorrência ou desenvolvimento de neoplasia maligna subsequente, e a SG também foram avaliadas.

Foi registado um total de 131 crianças e foram aleatorizadas no estudo 125 crianças (61 doentes no grupo CIS + TSS e 64 doentes no grupo CIS isoladamente). Dos 125 doentes aleatorizados, 2

abandonaram o estudo antes do tratamento: 1 doente devido à retirada do consentimento parental e 1 devido a decisão do investigador.

Nos 104 doentes com avaliações auditivas iniciais e após 4 semanas de acompanhamento, a percentagem de crianças no grupo CIS + TSS com perda auditiva (14 doentes [28,6%]) foi aproximadamente metade da percentagem no grupo CIS isoladamente (31 doentes [56,4%]) (Tabela 4).

Tabela 4: Resumo da população de doentes e perda de audição no estudo 2

	CIS isoladamente	CIS + TSS
População de doentes		
N (população com intenção de tratar)	64	61
Idade (anos), mediana (min, máx)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (população com intenção de tratar)	64	59
Peso (kg) (média, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (população de segurança)	64	59
Número de ciclos de CIS (média, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Dose CIS cumulativa (mg/m ²) (média, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Dose TSS cumulativa (g/m ²) (média, SD)	--	108,23 (80,24)
Doentes que sofreram perda de audição		
N (população de eficácia)	55	49
Sim, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Não, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Risco Relativo (CI 95 %)		0,516 (0,318, 0,839)
Valor p		0,0040

O risco de perda auditiva foi estatisticamente significativamente menor no grupo CIS + TSS em comparação com o grupo CIS isoladamente, correspondendo a um risco clinicamente significativo 48% mais baixo após o tratamento TSS.

A uma mediana de 5,33 anos de seguimento, a taxa de risco na EFS entre os grupos foi ([CIS + TSS vs CIS isoladamente]): 1,27; IC 95%: 0,73, 2,18). Foi observada uma disparidade na SG (taxa de risco: 1,79; IC 95 %: 0,86, 3,72). Nos doentes categorizados post-hoc com doença localizada, a taxa de risco entre grupos em EFS foi (1,02; IC 95%: 0,49, 2,15 e na SG (taxa de risco: 1,23; IC 95%: 0,41, 3,66)).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O tiosulfato de sódio é mal absorvido após administração oral e tem de ser administrado por via intravenosa. No final de uma perfusão intravenosa de tiosulfato de sódio, os níveis plasmáticos de tiosulfato de sódio são máximos e, em seguida, decrescem rapidamente, com uma semivida de eliminação final de aproximadamente 50 minutos. O regresso aos níveis pré-dose ocorre 3 a 6 horas após a perfusão. Mais de 95 % da excreção de tiosulfato de sódio na urina ocorre nas primeiras 4 horas após a administração. Assim, não há acumulação plasmática quando o tiosulfato de sódio é administrado em 2 dias consecutivos.

Em crianças e adultos, os níveis plasmáticos máximos de tiosulfato de sódio após uma perfusão de 15 minutos de uma dose equivalente a 12,8 g/m² foram aproximadamente 13 mM. Os níveis plasmáticos de tiosulfato variam de forma proporcional à dose. A idade não pareceu influenciar os níveis plasmáticos máximos de tiosulfato de sódio ou o declínio subsequente. Um modelo farmacocinético populacional que incorpora variáveis de crescimento e maturação para a população pediátrica mostrou que os níveis plasmáticos previstos de tiosulfato de sódio no final da perfusão foram consistentes em todos os níveis de dose recomendados para a idade e os intervalos de peso corporal indicados.

Distribuição

O tiosulfato de sódio não se liga às proteínas plasmáticas humanas. O tiosulfato de sódio é um sal inorgânico e os aniões de tiosulfato não atravessam facilmente as membranas. Assim, o volume de distribuição parece estar amplamente confinado aos espaços extracelulares e é estimado em 0,23 l/kg em adultos. Nos animais, verificou-se que o tiosulfato de sódio se distribui pela cóclea. A distribuição através da barreira cerebral sanguínea ou a placenta parece inexistente ou limitada. O tiosulfato é um composto endógeno presente de forma onipresente em todas as células e órgãos. Os níveis endógenos de tiosulfato sérico foram de $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ em voluntários adultos.

Biotransformação

Os metabolitos do tiosulfato de sódio não foram determinados como parte de estudos clínicos. O tiosulfato é um produto intermédio endógeno do metabolismo de aminoácidos contendo sulfureto. O metabolismo do tiosulfato não envolve as enzimas CYP; é metabolizado através da atividade da enzima tiosulfato transferase e da enzima redutase do tiosulfato para a sulfito, que é rapidamente oxidada em sulfato.

Eliminação

O tiosulfato de sódio (tiosulfato) é excretado através de filtração glomerular. Após a administração, os níveis de tiosulfato na urina são elevados e aproximadamente metade da dose de tiosulfato de sódio é recuperada inalterada na urina, quase toda excretada nas primeiras 4 horas após a administração. A depuração renal do tiosulfato foi comprável com a depuração da inulina como uma medida para a TFG.

A excreção do tiosulfato produzido por via endógena na biliar foi muito baixa e não aumentou após a administração do tiosulfato de sódio. Não foram realizados estudos de balanço de massa, mas espera-se que a depuração não renal resulte principalmente na excreção renal de sulfatos. Uma pequena parte do sulfano sulfurado do tiosulfato de sódio pode fazer parte do metabolismo endógeno celular do enxofre.

Compromisso renal

Em doentes para hemodiálise, a eliminação total do tiosulfato de sódio foi de $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$ (sem diálise), em comparação com $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$ em voluntários saudáveis. Esta depuração foi essencialmente semelhante à depuração não renal observada nos voluntários saudáveis ($1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$). Na ausência de qualquer filtração glomerular em doentes para hemodiálise, isto apenas resultou num aumento de aproximadamente 25 % dos níveis plasmáticos máximos de tiosulfato e num aumento de quase 2 vezes na exposição total. A concentração plasmática de tiosulfato é considerada o parâmetro mais importante associado à eficácia do medicamento. Além disso, considera-se que as reações adversas mais frequentes estão relacionadas com a carga de sódio com a administração de tiosulfato de sódio e desequilíbrios eletrolíticos concomitantes (ver secção 4.4). Estudos não clínicos indicaram que os efeitos agudos limitantes da dose estavam relacionados com a ingestão de sódio. O tiosulfato de sódio só se destina a ser administrado em conjunto com a quimioterapia à base de cisplatina. A cisplatina é contraindicada em doentes com insuficiência renal preexistente e, por conseguinte, na ausência de administração de cisplatina, o tiosulfato de sódio não foi administrado.

Compromisso hepático

Não existe informação disponível sobre a utilização de tiosulfato de sódio em doentes com insuficiência hepática. No entanto, o tiosulfato sulfurado transferase/redutase é onipresente, incluindo em tecidos como os glóbulos vermelhos, fígado, rim, intestino, músculo e cérebro. Por conseguinte, é provável que as alterações na farmacocinética do tiosulfato em doentes com deficiências hepáticas sejam limitadas e sem importância clínica.

Estudos de interação

O tiosulfato de sódio não se liga às proteínas plasmáticas humanas. As propriedades químicas do tiosulfato de sódio, juntamente com as observações de que o tiosulfato de sódio não se distribui prontamente pelas barreiras de membranas e é excretado através da filtração glomerular, tornam improvável a interação com os transportadores de medicamentos de membranas.

Estudos in vitro

Enzimas de citocromo P450

O tiosulfato de sódio é um indutor de CYP2B6, mas não de CYP1A2 ou CYP3A4. O tiosulfato de sódio não é um inibidor do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

O tiosulfato de sódio não foi genotóxico num ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (teste de Ames), com ou sem ativação metabólica, e não foi clastogénico num ensaio de células de mamífero *in vitro* (troca de cromátídeos irmãos) utilizando linfócitos periféricos humanos.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos a longo prazo em animais para avaliar a potencial carcinogenicidade do tiosulfato de sódio.

Diminuição da fertilidade

Não existe informação suficiente de estudos em animais para avaliar os efeitos da perfusão intravenosa de tiosulfato de sódio na fertilidade.

Toxicidade para o desenvolvimento

Não existe informação suficiente de estudos com animais para avaliar os riscos de desenvolvimento com a perfusão intravenosa de tiosulfato de sódio.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido bórico
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas entre 2 e 8 °C.

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas à temperatura ambiente controlada para o medicamento armazenado em sacos intravenosos de cloreto de polivinilo, acetato de etileno-vinil e poliolefina.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tipo I, 100 ml, frascos para injetáveis de vidro transparente selados com uma rolha de borracha de butilo clorada e um selo de alumínio destacável. Cada frasco para injetáveis contém 100 ml de solução para perfusão.

Os frascos são fornecidos em caixas de 1 embalagem para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é uma solução estéril e pronta a utilizar para perfusão.

Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização, e qualquer solução não utilizada deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1734/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 de Maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO RELATIVAMENTE AO FORNECIMENTO OU UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdam
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pedmarqsi 80 mg/ml solução para perfusão
tiosulfato de sódio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco de 100 ml contém 8 g de tiosulfato de sódio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido bórico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
8 g/100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa. Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Pedmarqsi não deve ser utilizado em neonatos com menos de 1 mês de idade.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1734/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Pedmarqsi 80 mg/ml solução para perfusão
tiosulfato de sódio

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco de 100 ml contém 8 g de tiosulfato de sódio.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido bórico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

1 frasco para injetáveis
8 g/100 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa. Apenas para uma única utilização.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Pedmarqsi não deve ser utilizado em neonatos com menos de 1 mês de idade.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1734/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Pedmarqsi 80 mg/ml solução para perfusão tiosulfato de sódio

Leia com atenção todo este folheto antes você ou o seu filho começarem a tomar este medicamento, pois contém informação importante.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se você ou o seu filho obtiverem efeitos secundários, fale com o médico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Pedmarqsi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Pedmarqsi
3. Como é administrado o Pedmarqsi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como armazenar Pedmarqsi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Pedmarqsi e para que é utilizado

Pedmarqsi contém a substância ativa tiosulfato de sódio.

Pedmarqsi é utilizado para reduzir o risco de perda de audição do medicamento contra o cancro cisplatina. É administrado a crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos que estão a ser tratados com cisplatina para tratamento de tumores sólidos que não se propagaram a outras áreas do organismo.

2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho receberem Pedmarqsi

Não administre Pedmarqsi

se a criança for:

- alérgica ao tiosulfato de sódio ou a qualquer outro componente deste medicamento (enumerados na secção 6)
- bebés com menos de 1 mês de idade

Advertências e precauções

Fale com um médico ou enfermeiro antes de você ou o seu filho receberem Pedmarqsi se a criança:

- tiver tido sintomas de reações alérgicas, como uma erupção cutânea, ritmo cardíaco acelerado, urticária ou dificuldade em respirar após uma dose anterior de tiosulfato de sódio
- tiver alergia conhecida a produtos químicos chamados sulfitos — isto pode significar que você ou a criança são mais suscetíveis de ter uma reação alérgica a este medicamento.
- tiver insuficiência renal ou doença renal grave,
- necessitar de uma dieta com baixo teor de sal devido a outra patologia

Outros medicamentos e Pedmarqsi

Informe o médico ou enfermeiro se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente ou possam vir a tomar quaisquer outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento não deve ser administrado se você ou a sua filha estiverem grávidas (ou possam estar grávidas) ou estiverem a amamentar. Este medicamento só é administrado depois da quimioterapia à base de cisplatina, e a cisplatina pode prejudicar o seu bebê. Fale com o seu médico para saber se existe necessidade de contraceção durante o tratamento e durante 6 meses após o tratamento.

Pedmarqsi contém ácido bórico

Este medicamento contém ácido bórico que pode prejudicar a fertilidade quando administrado cronicamente.

Pedmarqsi contém sódio

Este medicamento contém 23 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) em cada ml. Isto é equivalente a 1 - 2% da ingestão alimentar segura de sódio em crianças com idades compreendidas entre 1 e 17 anos e a 12% em bebés com idades compreendidas entre os 7 e os 11 meses.

3. Como é administrado Pedmarqsi

Antes de receber este medicamento, você ou o seu filho receberão medicamentos contra o enjoo para ajudar a prevenir o vômito.

Este medicamento é uma solução administrada por perfusão (administração gota a gota) numa veia por um médico ou enfermeiro. Isto é geralmente feito através de um tubo inserido numa veia no tórax, conhecido como linha central. A perfusão é administrada durante 15 minutos. O tratamento é iniciado 6 horas após o fim da dose de cisplatina.

A dose deste medicamento é calculada com base no seu tamanho (área de superfície corporal) em m², que é calculado a partir da altura e do peso.

A dose recomendada para os doentes com peso igual ou superior a 10 kg é de 12,8 g por m².

A dose recomendada para os doentes com peso entre 10 kg e 5 kg é de 9,6 g por m².

A dose recomendada para os doentes com peso inferior a 5 kg é de 6,4 g por m².

O seu médico irá determinar a dose adequada para si ou para o seu filho.

Se você ou o seu filho receberem mais Pedmarqsi do que o adequado

Uma vez que a dose é determinada e verificada por profissionais de saúde, é pouco provável que você ou o seu filho recebam a quantidade errada. Em caso de sobredosagem, você ou o seu filho podem sentir náuseas, vômitos, alterações nos níveis sanguíneos de sódio, fosfato ou potássio, alterações na pressão arterial ou sangue ácido (acidose metabólica), que pode causar náuseas, vômitos, sonolência e falta de ar. O seu médico poderá receitar-lhe, ou ao seu filho, tratamento sintomático para estes efeitos secundários.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Se você ou o seu filho tiverem uma reação alérgica grave a este medicamento com sintomas como erupção cutânea, peito apertado, pieira, falta de ar ou sensação de frio, devem informar imediatamente um médico ou enfermeiro.

Outros efeitos indesejáveis

Os outros efeitos secundários observados com este medicamento são, geralmente, ligeiros. Os efeitos secundários que você ou o seu filho podem sentir são:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sensação de enjoo (náuseas)
- Vômitos
- Teor reduzido de fosfato ou potássio observado em análises ao sangue
- Aumento do nível de sódio observado em análises ao sangue

Comum (pode afetar mais de 1 em cada 100 pessoas)

- Aumento ou redução da tensão arterial
- Nível reduzido de cálcio observado em análises ao sangue
- Sangue ácido (acidose metabólica), que pode causar náuseas, vômitos, sonolência e falta de ar

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se você ou o seu filho sentirem efeitos secundários, fale com o médico ou enfermeiro. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como armazenar Pedmarqsi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco para injetáveis, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Pedmarqsi

- A substância ativa é o tiosulfato de sódio, na forma anidra. Cada frasco para injetáveis de 100 ml contém 8 g de tiosulfato de sódio.
- Os outros componentes são:
 - ácido bórico (0,25 mg/ml)
 - água para preparações injetáveis
 - ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajustamento do pH (ver secção 2; o Pedmarqsi contém sódio).

Qual o aspeto de Pedmarqsi e conteúdo da embalagem

Este medicamento é uma solução para perfusão.

Este medicamento é uma solução estéril límpida e incolor fornecida em frascos de vidro límpidos selados com uma rolha de borracha e uma selagem de alumínio. Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}>

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Posologia e modo de administração*Tempo de administração em relação à cisplatina*

A altura da administração do tiossulfato de sódio relativamente à quimioterapia com cisplatina é crítica.

Se for administrado tiossulfato de sódio:

- Menos de 6 horas após o final da perfusão de cisplatina: pode reduzir a eficácia da cisplatina contra o tumor
- Mais de 6 horas após o final da perfusão de cisplatina: pode não ser eficaz na prevenção da ototoxicidade.

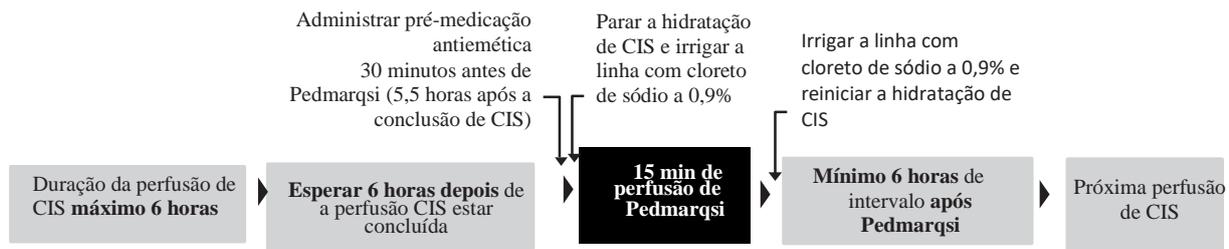
Utilizar apenas tiossulfato de sódio após perfusão de cisplatina com uma duração igual ou inferior a 6 horas. Não utilize tiossulfato de sódio se:

- A perfusão de cisplatina for superior a 6 horas, ou
- Estiver prevista uma perfusão subsequente de cisplatina no prazo de 6 horas.

Quando a cisplatina é administrada em dias consecutivos, assegurar um intervalo mínimo de 6 horas após a perfusão de tiossulfato de sódio antes de ser administrada uma perfusão subsequente de cisplatina.

Após o final da perfusão de cisplatina:

- Fornecer terapêutica antiemética intravenosa multiagentes altamente eficaz, 30 minutos antes da administração de tiossulfato de sódio, ou seja, 5,5 horas após a conclusão da perfusão de cisplatina (ver secção 4.4)
- Este medicamento é uma solução para perfusão pronta a usar
- Inspeccionar visualmente o conteúdo do(s) frasco(s) para injetáveis para detetar a presença de partículas e descoloração antes da administração
- Preparar a dose necessária de tiossulfato de sódio do(s) frasco(s) para injetáveis, numa seringa ou inseri-los a um saco de perfusão estéril vazio
- Parar o fluido de hidratação de cisplatina e irrigar a linha com cloreto de sódio a 0,9%
- Perfundir tiossulfato de sódio durante 15 minutos (6 horas após completar a perfusão de cisplatina)
- Irrigar a linha com cloreto de sódio a 0,9% e reiniciar a hidratação de cisplatina imediatamente a seguir.



CIS = cisplatina

Para informações críticas sobre o momento da administração do tiosulfato de sódio, ver «*Momento da administração em relação à cisplatina*».

Este medicamento é fornecido como um frasco para injetáveis de uso único com 8 g de 80 mg/ml. A dose recomendada de tiosulfato de sódio para a prevenção da ototoxicidade induzida pela cisplatina é baseada no peso e normalizada para a área de superfície corporal de acordo com a tabela seguinte:

Dose recomendada de tiosulfato de sódio para perfusão intravenosa

Peso corporal	Dose	Volume
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 a 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Instruções de utilização, manuseamento e eliminação

Este medicamento destina-se apenas a uma utilização única. Qualquer quantidade não utilizada da solução deve ser eliminada de acordo com as normas locais.

Foi demonstrada estabilidade química e física de utilização durante 24 horas à temperatura ambiente controlada para o medicamento armazenado em sacos intravenosos de cloreto de polivinilo, acetato de etileno-vinil e poliolefina.

De um ponto de vista microbiano, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a abertura. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo de conservação em uso e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ultrapassar 24 horas entre 2 °C e 8 °C.