ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pedmarqsi 80 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 100 ml conține tiosulfat de sodiu 8 g sub formă de sare anhidră.
Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține tiosulfat de sodiu 80 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție perfuzabilă conține acid boric 0,25 mg și sodiu 23 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluția perfuzabilă este o soluție limpede, incoloră, în principiu, fără particule în suspensie, cu pH de 7,7-9,0 și osmolalitate de 980-1200 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pedmarqsi este indicat în prevenirea ototoxicității induse de chimioterapia pe bază de cisplatină la pacienți cu vârste cuprinse între 1 lună și 18 ani, cu tumori solide localizate, nemetastazate.

4.2 Doze și mod de administrare

Pedmarqsi este indicat numai pentru utilizare în spital sub supravegherea unui medic specialist.

Doze

Doza recomandată de tiosulfat de sodiu pentru prevenirea ototoxicității induse de cisplatină este în funcție de greutate și este corelată cu suprafața corporală conform tabelului de mai jos:

Tabel 1. Doza de tiosulfat de sodiu recomandată pentru perfuzie intravenoasă

Greutate corporală	Doză	Volum
> 10 kg	12,8 g/m^2	160 ml/m^2
5-10 kg	9,6 g/m^2	120 ml/m^2
< 5 kg	6,4 g/m^2	80 ml/m^2

Tiosulfatul de sodiu trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 15 minute, la 6 ore după terminarea fiecărei administrări de cisplatină, atunci când cisplatina este perfuzată timp de maximum 6 ore (vezi *Mod de administrare*).

Se recomandă un tratament anterior cu antiemetice pentru a reduce incidența cazurilor de greață și vărsături (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Nou-născuți prematur și la termen, de la naștere până la o vârstă mai mică de 1 lună

Tiosulfatul de sodiu este contraindicat la nou-născuții prematuri și nou-născuții la termen, de la naștere până la vârsta mai mică de 1 lună (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). Din cauza conținutului de sodiu al tiosulfatului de sodiu, există un risc crescut de reacții adverse la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.
Din cauza formulării hipertonice, se recomandă administrarea printr-o venă centrală.
Tiosulfatul de sodiu se administrează sub formă de perfuzie timp de 15 minute.
Fiecare flacon este indicat pentru o singură utilizare.

Timpul de administrare în raport cu cisplatina

Momentul administrării tiosulfatului de sodiu în raport cu chimioterapia pe bază de cisplatină este esențial.
Dacă se administrează tiosulfat de sodiu:

- La mai puțin de 6 ore de la terminarea perfuziei de cisplatină: poate reduce eficacitatea cisplatinei asupra tumorii
- La mai mult de 6 de ore de la terminarea perfuziei de cisplatină: poate să nu fie eficace în prevenirea ototoxicității;

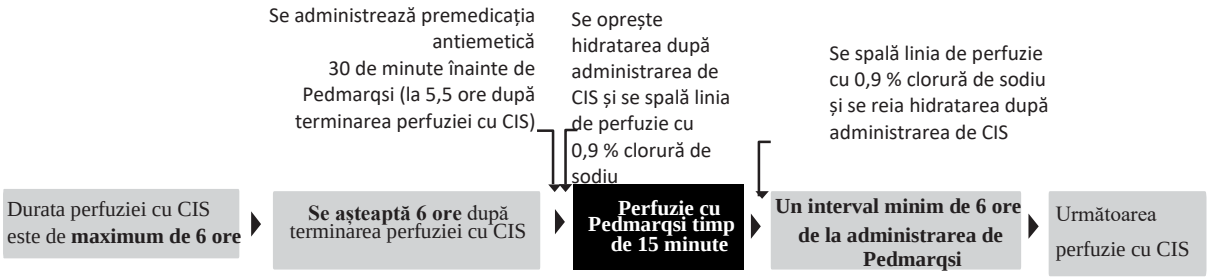
Utilizați tiosulfat de sodiu numai după o durată a perfuziei de cisplatină de 6 ore sau mai puțin. Nu utilizați tiosulfat de sodiu dacă:

- Perfuzia de cisplatină depășește 6 ore; sau
- O perfuzie ulterioară de cisplatină este planificată în decurs de 6 ore.

Când cisplatina se administrează în zile consecutive, se asigură un decalaj de minimum 6 ore după perfuzia cu tiosulfat de sodiu înainte de administrarea unei perfuzii ulterioare de cisplatină.

După terminarea perfuziei de cisplatină:

- Administrați un tratament antiemetic intravenos cu mai multe medicamente, foarte eficace cu 30 de minute înainte de administrarea tiosulfatului de sodiu, adică la 5,5 ore după terminarea perfuziei de cisplatină (vezi pct. 4.4)
- Acest medicament este o soluție perfuzabilă gata preparată
- Inspectați vizual conținutul flaconului (flacoanelor) pentru particule și decolorare înainte de administrare
- Se prepară doza necesară de tiosulfat de sodiu din flacon(flacoane), într-o seringă, sau se adaugă într-o pungă de perfuzie goală, sterilă
- Se oprește lichidul de hidratare după administrarea cisplatinei și se spală linia de perfuzie cu 0,9% clorură de sodiu
- Se injectează tiosulfat de sodiu timp de 15 minute (la 6 ore de la terminarea perfuziei de cisplatină)
- Se spală linia de perfuzie cu clorură de sodiu 0,9% și imediat după aceea se reia hidratarea după administrarea cisplatinei



CIS = cisplatină

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Nou-născuți cu vârsta sub 1 lună din cauza riscului de hipernatremie (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

În studiile clinice s-au raportat reacții de hipersensibilitate în urma administrării de tiosulfat de sodiu (vezi pct. 4.8). Simptomele au inclus erupții cutanate, tahicardie, frisoane și dispnee.

Tiosulfatul de sodiu poate conține urme de sulfit de sodiu. Acesta poate provoca, în cazuri rare, mai multe reacții de hipersensibilitate și bronhospasm. Sensibilitatea la sulfit se observă mai frecvent la persoanele cu astm bronșic decât la cele fără astm bronșic.

Antihistaminicele (de exemplu, difenhidramină și steroizi) trebuie să fie disponibile imediat pentru administrare în caz de reacție alergică, conform indicațiilor clinice.

Dacă reacția de hipersensibilitate este de așa natură încât pacientul trebuie să continue cu tiosulfat de sodiu după următoarea administrare de cisplatină, trebuie administrată o pre-medicație cu antihistaminice și steroizi, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție.

Dezechilibrul electrolitic

O doză de 12,8 g/m^2 asigură o concentrație de sodiu de 162 mmol/m^2, o doză de 9,6 g/m^2 asigură o concentrație de sodiu de 121 mmol/m^2, iar o doză de 6,4 g/m^2 asigură o concentrație de sodiu de 81 mmol/m^2. Echilibrul electrolitic și tensiunea arterială trebuie monitorizate cu atenție, iar tiosulfatul de sodiu nu trebuie administrat dacă concentrația serică de sodiu este > 145 mmol/litru la momentul inițial înainte de administrarea tiosulfatului de sodiu în cadrul unui ciclu de tratament.

Pacienții cu vârsta < 1 lună au o homeostazie a sodiului mai puțin dezvoltată; prin urmare, tiosulfatul de sodiu este contraindicat la nou-născuți (vezi pct. 4.3).

Concentrațiile serice de magneziu, potasiu și fosfat trebuie, de asemenea, monitorizate, iar, dacă este necesar, trebuie suplimentate deoarece combinația de încărcare cu lichide în asociere cu chimioterapia pe bază de cisplatină și administrarea de tiosulfat de sodiu pot cauza tulburări electrolitice tranzitorii.

Greață și vărsături

Se pot observa creșteri tranzitorii ale incidenței și gravității greței și vărsăturilor în cazul perfuziei cu tiosulfat de sodiu, din cauza concentrațiilor mari de sodiu administrate pe o perioadă scurtă de timp (vezi pct. 4.8). În plus față de orice antiemetice profilactice administrate înainte de administrarea cisplatinei, trebuie administrate antiemetice suplimentare în asociere cu mai multe medicamente în cele 30 de minute anterioare administrării tiosulfatului de sodiu. Greața și vărsăturile tind să înceteze la scurt timp după terminarea perfuziei cu tiosulfat de sodiu.

Insuficiență renală

Se știe că tiosulfatul de sodiu este excretat în mare parte de rinichi (vezi pct. 5.2), iar riscul de reacții adverse la tiosulfat de sodiu poate fi mai mare la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece chimioterapia pe bază de cisplatină este asociată cu toxicitate renală, trebuie monitorizată funcția renală și trebuie aplicate măsuri de precauție în asociere cu monitorizarea atentă a electroliților dacă rata de filtrare glomerulară (RFG) scade sub 60 ml/min/1,73 m^2.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține acid boric 0,25 mg/ml sub formă de soluție tampon. Acidul boric poate afecta fertilitatea când este administrat cronic în doze mai mari de 0,2 mg/kg/zi. Acest medicament se administrează intermitent, de 6-30 de ori pe o perioadă de 6 luni, în asociere cu chimioterapia pe bază de cisplatină. Împreună cu acidul boric din apa potabilă, acesta se ridică la 0,17-0,22 mg/kg/zi, în funcție de vârsta și dimensiunile copilului.

Acest medicament conține sodiu 23 mg per ml, echivalent cu 1,15 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult. Aceasta reprezintă, de asemenea, echivalentul a 1,15-2,1 % din aportul zilnic sigur de 1,1-2 g de sodiu stabilit de Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) pentru copiii cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani și echivalentul a 11,5 % din aportul zilnic sigur stabilit de EFSA de 0,2 g la sugari cu vârste cuprinse între 7 și 11 luni. Acest aspect trebuie avut în vedere la pacienții care fac regim cu restricție de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tiosulfatul de sodiu trebuie administrat numai la cel puțin 6 ore după terminarea perfuziei cu cisplatină. Tiosulfatul de sodiu nu trebuie administrat în cazul în care cisplatina este perfuzată mai mult de 6 ore sau dacă o perfuzie ulterioară cu cisplatină este planificată în decurs de 6 ore (vezi pct. 4.2). Administrarea întârziată împiedică o posibilă interferență cu eficacitatea chimioterapiei pe bază de cisplatină împotriva tumorii.

Nu s-au efectuat alte studii privind interacțiunile medicamentoase. Interacțiunile farmacocinetice relevante sunt puțin probabile, deoarece administrarea tiosulfatului de sodiu este rară, numai în asociere cu cisplatină, iar tiosulfatul de sodiu se elimină rapid la câteva ore de la administrare. Tiosulfatul de sodiu poate induce CYP2B6 (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu există date sau există o cantitate limitată de date privind utilizarea tiosulfatului de sodiu la femeile gravide. Studiile pe animale sunt insuficiente în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere în cazul perfuzie intravenoasă cu tiosulfat de sodiu (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea tiosulfatului de sodiu în timpul sarcinii.

Tiosulfatul de sodiu este destinat administrării numai în asociere cu chimioterapia pe bază de cisplatină. Cisplatina nu este utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul consideră că riscul pentru o anumită pacientă se justifică din punct de vedere clinic. Pacientele care primesc cisplatină sunt avertizate cu privire la necesitatea de a utiliza metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului și timp de 6 luni după tratamentul cu cisplatină deoarece cisplatina este embriotoxică și fetotoxică.

Alăptarea

Nu se știe dacă tiosulfatul de sodiu/metaboliții lui se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea tiosulfatului de sodiu în timpul alăptării.

Tiosulfat de sodiu este destinat administrării numai în asociere cu chimioterapia pe bază de cisplatină, în timpul căreia alăptarea este contraindicată la paciente de sex feminin.

Fertilitatea

Nu există date clinice disponibile privind efectele tiosulfatului de sodiu asupra fertilității. Nu există informații suficiente din studii pe animale pentru a evalua efectele perfuziei intravenoase cu tiosulfat de sodiu asupra fertilității.

Tiosulfatul de sodiu este destinat administrării numai în asociere cu chimioterapia pe bază de cisplatină. Se știe că tratamentul cu cisplatină afectează fertilitatea.

Acest medicament conține acid boric 0,25 mg/ml care poate afecta fertilitatea când este administrat cronic în doze mai mari de 0,2 mg/kg/zi (vezi pct. 4.4).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tiosulfatul de sodiu nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse cu o frecvență ≥ 1 caz la 10 de pacienți sunt vărsături (44 %), greață (23 %), hipokaliemie (21%), hipernatremie (19 %), hipofosfatemie (18 %) și hipersensibilitate (11%).

Un caz grav de hipersensibilitate, care a condus la întreruperea tratamentului, a fost observat într-unul dintre studiile clinice (brațul de tratament SIOPEL 6).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse:

Tabelul 2 prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și Nivelul Termenului preferat (NTP) și cu frecvența. Frecvențele au fost evaluate în conformitate cu următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100), rare (≥ 1/10000 și < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2. Reacții adverse din studii clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	**Reacție adversă**	**Frecvență**
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Foarte frecvent (11 %)
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Foarte frecvent (21 %)
	Hipernatremie	Foarte frecvent (19 %)
	Hipofosfatemie	Foarte frecvent (18 %)
	Acidoză metabolică	Frecvent (3 %)
	Hipocalcemie	Frecvent (7 %)

Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvent (2 %)
	Hipotensiune arterială	Frecvent (2 %)
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Foarte frecvent (44 %)
	Greață	Foarte frecvent (23 %)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Greață și vărsături

Administrarea de tiosulfat de sodiu este asociată cu o incidență crescută a grețurilor și vărsăturilor. Aceste grețuri și vărsături tind să înceteze la scurt timp după terminarea perfuziei cu tiosulfat de sodiu (vezi pct. 4.4).

Hipernatremie

O doză de 12,8 g/m^2 asigură o concentrație de sodiu de 162 mmol/m^2, o doză de 9,6 g/m^2 asigură o concentrație de sodiu de 121 mmol/m^2, iar o doză de 6,4 g/m^2 asigură o concentrație de sodiu de 81 mmol/m^2. În studiile clinice, dozele de tiosulfat de sodiu echivalente cu acestea au determinat o creștere ușoară și tranzitorie a concentrațiilor serice de sodiu, indiferent de vârstă, suprafață corporală, greutate corporală, doză zilnică totală de tiosulfat de sodiu sau ciclu de cisplatină. Concentrațiile de sodiu revin la valoarea inițială la 18 ore sau 24 ore după administrare.

Dezechilibrul electrolitic

Hipofosfatemia și hipokaliemia sunt foarte frecvente în urma tratamentului cu tiosulfat de sodiu. Echilibrul electrolitic și tensiunea arterială trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Este de așteptat ca dozele excesive de tiosulfat de sodiu să producă greață și vărsături severe, precum și dezechilibre electrolitice, modificări ale tensiunii arteriale și acidoză. Tratamentul supradozajului trebuie să fie alcătuit din măsuri suportive generale, incluzând administrarea de lichide și monitorizarea stării clinice a pacientului. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu tiosulfat de sodiu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antidoturi, codul ATC: V03AB06

Mecanism de acțiune

Mecanismul de protecție al tiosulfatului de sodiu împotriva ototoxicității nu este pe deplin înțeles, dar poate include creșterea nivelurilor de antioxidanți endogeni, inhibarea stresului oxidativ intracelular și interacțiunea directă dintre cisplatină și grupa tiol din tiosulfatul de sodiu pentru a produce specii inactive de platină.

Incubarea concomitentă a tiosulfatului de sodiu cu cisplatină a redus citotoxicitatea *in vitro* a cisplatinei asupra celulelor tumorale; întârzierea adăugării tiosulfatului de sodiu la aceste culturi a împiedicat efectul protector.

Efecte farmacodinamice

Nu sunt disponibile informații clinice farmacodinamice în plus față de cele furnizate în secțiunea privind mecanismul de acțiune.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tiosulfatului de sodiu (STS) în prevenirea ototoxicității induse de cisplatină (CIS) a fost studiată în două studii multicentrice în care 112 pacienți copii și adolescenți cu diferite tipuri de tumori solide au fost tratați cu STS după fiecare administrare a CIS. Siguranța a fost stabilită utilizând 1-5 doze de tiosulfat de sodiu per ciclu de chimioterapie, regimurile variind de la 1 doză de CIS+ STS per ciclu la 5 doze de CIS+ STS per ciclu.

Studiul 1 (SIOPEL 6) – studiul pivot
Studiul 1 a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat și deschis pentru a evalua eficacitatea și siguranța STS în reducerea ototoxicității la copiii cărora li se administrează chimioterapie pe bază de CIS pentru hepatoblastom cu risc standard (SR-HB). Au fost eligibili copiii cu vârste cuprinse între 1 lună și 18 ani cu HB diagnosticat recent și confirmat histologic. Copiii au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra STS după fiecare doză de CIS (brațul CIS+STS) sau pentru a li se administra CIS în monoterapie.

CIS a fost administrată sub formă de perfuzie intravenoasă de 6 de ore. Patru cure de CIS au fost administrate înaintea intervenției-chirurgicale și 2 cure suplimentare au fost administrate după operație.

În brațul CIS + STS, perfuzia intravenoasă de STS a fost administrată timp de 15 de minute, la 6 ore după terminarea fiecărei perfuzii de CIS. Dozele de STS au depins de greutatea copilului, după cum urmează: copiii > 10 kg au primit un echivalent de 12,8 g/m^2 STS, copiii ≥ 5 până la ≤ 10 kg au primit un echivalent de 9,6 g/m^2 STS, iar copiii < 5 kg au primit un echivalent de 6,4 g/m^2 STS.

În total, au fost înregistrați 129 de copii și 114 copii au fost randomizați în cadrul studiului (61 de pacienți în brațul CIS+STS și 53 de pacienți în brațul de tratament cu CIS în monoterapie). Din cei 114 de pacienți randomizați, 5 de pacienți s-au retras înainte de tratament: 2 pacienți din cauza retragerii consimțământului parental, 2 pacienți din cauza reclasificării ca Hb cu risc crescut și 1 pacienți din cauza ineligibilității.

Pierderea auzului a fost definită ca fiind un grad Brock ≥ 1 măsurat prin evaluări audiologice după terminarea tratamentului de studiu sau la o vârstă de cel puțin 3,5 ani când s-a putut obține un rezultat fiabil, și anume cea care a survenit mai târziu. Proporția copiilor din brațul CIS+STS cu pierdere a auzului la vârsta ≥ 3,5 ani [20 de copii (35,1%)] a fost de aproximativ jumătate față de brațul CIS în monoterapie [35 de copii (67,3%)] (Tabelul 3). Au fost evaluate, de asemenea, supraviețuirea fără evenimente și SG.

Tabelul 3: Rezumatul privind populația de pacienți și pierderea auzului în studiul 1

	CIS în monoterapie	CIS + STS
Populația de pacienți		
N (populația tip intenție de tratament)		
Vârsta (ani), mediană (minim, maxim)	1,1(0,3, 5,9)	1,1(0,1, 8,2)
Greutate (kg) (medie, DS)	10,25-3,26)	10,23-3,76)
N (populația tratată)		
Numărul de cicluri CIS (medie, DS)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Doza cumulativă de CIS (mg/m^2) (medie, DS)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Doza cumulativă de STS (g/m^2) (medie, DS)		85,149 (24,390)
Pacienți care au suferit pierderi de auz		
N (populația tip intenție de tratament)		
Da, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nu, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Risc relativ (IÎ 95 %)		0,521(0,349, 0,778)
Valoarea p		<0,001

Riscul de pierdere a auzului a fost semnificativ statistic mai mic în brațul CIS + STS față de brațul CIS în monoterapie, ceea ce corespunde unui risc semnificativ clinic cu 48 % mai mic după tratamentul cu STS.

La o mediană de 4,27 ani de monitorizare, riscul relativ dintre brațele de tratament în ceea ce privește supraviețuirea fără evenimente (SFE) a fost ([CIS+STS vs CIS în monoterapie]: 0,96; 95%; IÎ: 0,42, 2,23) și în supraviețuirea globală (SG) (risc relativ: 0,48; 95%; IÎ: 0,09-2,61).

Studiul 2 (COG ACCL0431) – studiu de susținere
Studiul 2 a fost un-studiu multicentric, randomizat, controlat, deschis pentru evaluarea eficacității și siguranței STS în prevenirea pierderii auzului la copii cărora li se administrează chimioterapie pe bază de CIS pentru tratamentul tumorilor cu celule germinale nou diagnosticate (25,6 %), hepatoblastom (5,6 %), meduloblastom (20,8 %), neuroblastom (20,8 %), osteosarcom (23,2 %), tumoră teratoidă/rabdoidă atipică (1,6 %), carcinom de plex coroid (0,8 %) și astrocitom anaplazic (0,8 %); sau altă tumoră malignă tratată cu CIS; 7,5 % au suferit anterior iradiere craniană. Au fost eligibili copii cu vârste cuprinse între 1 an și 18 ani, programați să beneficieze de un regim de chimioterapie care a inclus o doză cumulativă de CIS ≥ 200 mg/m^2, cu doze individuale de CIS care urmau să fie perfuzate pe parcursul a ≤ 6 ore. Copiii au fost randomizați în raport 1:1 pentru a li se administra fie STS la 6 de ore după fiecare doză de CIS (CIS + STS), fie chimioterapie care a inclus CIS, fără STS ulterior (CIS în monoterapie).

CIS a fost administrată conform protocoalelor de tratament împotriva cancerului specifice fiecărei boli aflate în uz la momentul respectiv. Când au fost programate doze zilnice multiple de CIS, protocolul prevedea o-întârziere de cel puțin 10 de ore între orice perfuzie cu STS și începutul perfuziei cu CIS din ziua următoare.

În brațul CIS + STS, 10,2 g/m^2 STS au fost administrate prin perfuzie intravenoasă timp de 15 minute, începând la 6 ore de la terminarea fiecărei perfuzii de CIS. A fost inclusă o reducere a dozei pentru copiii al căror protocol terapeutic a administrat CIS per kg din cauza vârstei mici sau a greutății mici, care a fost de 341 mg/kg STS.

Criteriul final principal de evaluare a fost incidența proporțională a pierderii auzului între brațul CIS + STS și brațul SIC în monoterapie, așa cum a fost definit prin compararea criteriilor Asociației Americane de Vorbire-Limbaj și Auz (ASHA) evaluate la momentul inițial și la 4 săptămâni după ultima cură de cisplatină. Au fost evaluate și SFE, și anume prezența sau absența progresiei sau recidivei tumorale sau dezvoltarea ulterioară a neoplasmelor maligne și SG.

În total, au fost înregistrați 131 de copii și 125 de copii au fost randomizați în cadrul studiului (61 de pacienți în brațul CIS+STS și 64 de pacienți în brațul de CIS în monoterapie). Din cei 125 de pacienți

randomizați, 2 pacienți s-au retras înainte de tratament: 1 pacient din cauza retragerii consimțământului parental și 1 din cauza deciziei investigatorului.

La cei 104 pacienți care au avut atât evaluările auditive inițiale, cât și evaluări auditive de monitorizare la 4 săptămâni, proporția de copii din brațul CIS+STS cu deficit de auz [14 pacienți (28,6%)] a fost de aproximativ jumătate din proporția din brațul CIS în monoterapie [31 de pacienți (56,4%)] (Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezumatul privind populația de pacienți și pierderea auzului în studiul 2

	CIS în monoterapie	**CIS + STS**
Populația de pacienți		
N (populația tip intenție de tratament)		
Vârsta (ani), mediană (minim, maxim)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (populația tip intenție de tratament)		
Greutate (kg) (medie, DS)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (populația de siguranță)		
Numărul de cicluri CIS (medie, DS)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Doza cumulativă de CIS (mg/m^2) (medie, DS)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Doza cumulativă de STS (g/m^2) (medie, DS)		108,23 (80,24)
Pacienți care au suferit pierderi de auz		
N (populația cu eficacitate)		
Da, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nu, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Risc relativ (IÎ 95 %)		0,516 (0,318, 0,839)
Valoarea p		0,0040

Riscul de pierdere a auzului a fost semnificativ statistic mai mic în brațul CIS + STS în comparație cu brațul CIS în monoterapie, ceea ce corespunde unui risc semnificativ clinic cu 48 % mai mic după tratamentul cu STS.

La o mediană de 5,33 ani de monitorizare, riscul relativ în SFE între brațe a fost ([CIS+STS vs CIS în monoterapie]: 1,27; 95%; IÎ: 0,73, 2,18). S-a observat o disparitate în ceea ce privește SG (risc relativ: 1,79; 95%; IÎ: 0,86-3,72). La pacienții clasificați post hoc cu boală localizată, riscul relativ între brațe în ceea ce privește SFE a fost (1,02; IÎ 95 %: 0,49, 2,15 și în ceea ce privește SG (risc relativ: 1,23; 95%; IÎ: 0,41-3,66)).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tiosulfatul de sodiu este slab absorbit după administrarea orală și trebuie administrat intravenos. La terminarea unei perfuzii intravenoase de tiosulfat de sodiu, concentrațiile plasmatice de tiosulfat de sodiu sunt maxime și scad rapid după aceea, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 50 de minute. O revenire la concentrațiile anterioare administrării dozei se produce în decurs de 3 până la 6 ore după perfuzie. Mai mult de 95% din excreția de tiosulfat de sodiu în urină se produce în primele 4 ore de la administrare. Prin urmare, nu există acumulare plasmatică când tiosulfatul de sodiu se administrează timp de 2 zile consecutive.

La copii și adulți, concentrațiile plasmatice maxime de tiosulfat de sodiu după o perfuzie de 15 de minute a unei doze echivalente cu 12,8 g/m² au fost de aproximativ 13 mM. Concentrațiile plasmatice de tiosulfat se modifică proporțional cu doza. Vârsta nu a părut să influențeze concentrațiile plasmatice maxime de tiosulfat de sodiu sau scăderea ulterioră. Un model farmacocinetic populațional care include variabile de creștere și maturare pentru copii și adolescenți a demonstrat că la terminarea perfuziei concentrațiile plasmatice estimate de tiosulfat de sodiu au fost consecvente la toate nivelurile de doză recomandate pentru intervalele de vârstă și greutate indicate.

Distribuție

Tiosulfatul de sodiu nu se leagă de proteinele plasmatice umane. Tiosulfatul de sodiu este o sare anorganică, iar anionii de tiosulfat nu traversează cu ușurință membranele. Prin urmare, volumul de distribuție pare în mare parte limitat la spațiile extracelulare, și estimat la 0,23 l/kg la adulți. La animale s-a constatat că tiosulfatul de sodiu se distribuie în cohlee. Distribuția prin bariera hematoencefalică sau prin placentă pare absentă sau limitată. Tiosulfatul este un compus endogen prezent în mod omniprezent în toate celulele și organele. Concentrațiile serice de tiosulfat endogen au fost de 5,5 ± 1,8 μM la voluntarii adulți.

Metabolizare

Metaboliții tiosulfatului de sodiu nu au fost determinați în studiile clinice. Tiosulfatul este un produs intermediar endogen al metabolismului aminoacizilor cu conținut de sulf. Metabolizarea tiosulfatului nu implică enzimele CYP; este metabolizat prin activitatea tiosulfat sulfurtransferazei și tiosulfat-reductazei la sulfit, care este oxidat rapid la sulfat.

Eliminare

Tiosulfatul de sodiu (tiosulfat) este excretat prin filtrare glomerulară. După administrare, concentrațiile de tiosulfat în urină sunt mari, iar aproximativ jumătate din doza de tiosulfat de sodiu se regăsește nemodificată în urină, aproape toată excretându-se în primele 4 ore de la administrare. Clearance-ul renal al tiosulfatului a fost comparabil cu cel al inulinei, ca măsură a RFG.

Excreția tiosulfatului produs endogen în bilă a fost foarte scăzută și nu a crescut după administrarea tiosulfatului de sodiu. Nu s-au efectuat studii privind bilanțul masic, dar se preconizează că clearance-ul non-renal va determina în principal excreția renală a sulfaților. O mică parte din sulful sub formă de tiosulfoxid al tiosulfatului de sodiu poate deveni parte a procesului de metabolizare celulară a sulfului endogen.

Insuficiență renală

La pacienții hemodializați, clearance-ul total al tiosulfatului de sodiu a fost de 2,04±0,72 ml/min/kg (fără dializă) față de 4,11 ±0,77ml/min/kg la voluntari sănătoși. Acest clearance a fost în esență similar cu clearance-ul non-renal observat la voluntarii sănătoși(1,86 ± 0,45 ml/min/kg). În lipsa oricărei filtrării glomerulare la pacienții hemodializați, acest lucru a dus doar la o creștere de aproximativ 25 % a concentrațiilor plasmatice maxime de tiosulfat și la o creștere de aproape 2 ori a expunerii totale. Concentrația plasmatică a tiosulfatului este considerată parametrul cel mai important asociat eficacității produsului. În plus, se consideră că cele mai frecvente reacții adverse sunt cele legate de concentrația de sodiu în cazul administrării de tiosulfat de sodiu și de dezechilibrele electrolitice concomitente (vezi pct. 4.4). Studiile non-clinice au indicat că efectele acute de limitare a dozei au fost asociate cu aportul de sodiu. Tiosulfatul de sodiu este destinat administrării numai în asociere cu chimioterapia pe bază de cisplatină. Cisplatina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală preexistentă și, prin urmare, în lipsa administrării de cisplatină, tiosulfatul de sodiu nu ar putea fi administrat.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile informații privind utilizarea tiosulfatului de sodiu la pacienți cu insuficiență hepatică. Activitatea tiosulfat sulfurtransferazei/reductazei este însă omniprezentă, incluzând țesuturi precum eritrocite, ficatul, rinichii, intestinul, mușchii și creierul. Prin urmare, modificările farmacocineticii tiosulfatului la pacienții cu insuficiență hepatică sunt probabil limitate și fără semnificație clinică.

Studii privind interacțiunile

Tiosulfatul de sodiu nu se leagă de proteinele plasmatice umane. Proprietățile chimice ale tiosulfatului de sodiu, împreună cu observațiile conform cărora tiosulfatul de sodiu nu se distribuie ușor prin barierele membranei și este excretat prin filtrare glomerulară, fac improbabilă o interacțiune cu transportatorii de medicamente la nivelul membranei.

Studii in vitro

Enzimele citocromului P450

Tiosulfatul de sodiu este un inductor al CYP2B6, dar nu și al CYP1A2 sau CYP3A4. Tiosulfatul de sodiu nu este un inhibitor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4 la concentrații relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Tiosulfatul de sodiu nu a fost genotoxic într-un test *in vitro* de mutație bacteriană inversă (testul Ames), cu sau fără activare metabolică, și nu a fost clastogen într-un test *in vitro* pe celule de mamifere (schimb de cromatide surori) utilizând limfocite periferice umane.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii pe termen lung pe animale pentru a evalua potențialul carcinogen al tiosulfatului de sodiu.

Afectarea fertilității

Nu există informații suficiente din studiile pe animale pentru a evalua efectele perfuziei intravenoase cu tiosulfat de sodiu asupra fertilității.

Toxicitate asupra dezvoltării

Nu există suficiente informații din studiile pe animale pentru a evalua riscurile de dezvoltare asociate cu perfuzia intravenoasă cu tiosulfat de sodiu.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid boric
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și intervalele de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 °C – 8 °C.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura controlată a camerei pentru medicamentul depozitat în pungi pentru perfuzie intravenoasă din policlorură de polivinil, etilenă-acetat de vinil și poliolefină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane de tip I, 100 ml, din sticlă transparentă, sigilate cu un dop din cauciuc butilic clorurat și o folie de aluminiu pentru sigilarea capacului, Fiecare flacon conține 100 ml de soluție perfuzabilă.

Flacoanele sunt furnizate în cutii de carton, în ambalaj a câte 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este o soluție perfuzabilă, sterilă și gata preparată.

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări, iar orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1734/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DE CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pedmarqsi 80 mg/ml soluție perfuzabilă
tiosulfat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 100 ml conține tiosulfat de sodiu 8 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid boric, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu
A se citi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon
8 g/100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă. Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pedmarqsi nu trebuie utilizat la nou-născuți cu vârsta mai mică de 1 lună.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1734/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pedmarqsi 80 mg/ml soluție perfuzabilă
tiosulfat de sodiu

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 100 ml conține tiosulfat de sodiu 8 g.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid boric, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu
A se citi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

1 flacon
8 g/100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă. Numai pentru o singură utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pedmarqsi nu trebuie utilizat la nou-născuți cu vârsta mai mică de 1 lună.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1734/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Pedmarqsi 80 mg/ml soluție perfuzabilă
tiosulfat de sodiu

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra dvs. sau copilului dumneavoastră acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Pedmarqsi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Pedmarqsi
3. Cum se utilizează Pedmarqsi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Pedmarqsi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Pedmarqsi și pentru ce se utilizează

Pedmarqsi conține substanța activă tiosulfat de sodiu.

Pedmarqsi se utilizează pentru a reduce riscul de pierdere a auzului cauzat de medicamentului anticanceros cisplatină. Se administrează la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 18 ani care sunt tratați cu cisplatină pentru tumori solide care nu s-au răspândit în alte zone ale organismului.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze dumneavoastră sau copilului dumneavoastră Pedmarqsi

Nu utilizați Pedmarqsi
dacă copilul este:
- alergic la tiosulfat de sodiu sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6)
- un sugar cu vârsta sub 1 lună

Atenționări și precauții
Înainte să vi se administreze Pedmarqsi, adresați-vă unui medic sau unei asistente în cazul în care copilul:
- a avut simptome de reacții alergice, de exemplu o erupție cutanată, bătăi rapide ale inimii, urticarie sau dificultăți de respirație, după o doză anterioară de tiosulfat de sodiu
- are o alergie cunoscută la substanțele chimice numite sulfiți – aceasta poate însemna că este mai probabil ca dumneavoastră sau copilul să aveți o reacție alergică la acest medicament
- are o funcție renală deficitară sau o boală renală gravă
- necesită o dietă cu conținut redus în sare din cauza altei afecțiuni medicale

Pedmarqsi împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să aveți un copil, adresaţi-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
Acest medicament nu trebuie administrat dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți gravidă (sau ați putea fi gravidă) sau alăptați. Acest medicament se administrează numai după chimioterapia pe bază de cisplatină, iar cisplatina poate dăuna copilului dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă este nevoie de contracepție atât în timpul tratamentului, cât și timp de 6 luni după tratament.

Pedmarqsi conține acid boric
Acest medicament conține acid boric care poate afecta fertilitatea când este administrat cronic.

Pedmarqsi conține sodiu
Acest medicament conține sodiu 23 mg (componenta principală din sarea de bucătărie/de masă) în fiecare ml. Această cantitate este echivalentă cu 1-2 % din aportul alimentar sigur de sodiu pentru copii cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani și 12 % la sugarii cu vârste cuprinse între 7 și 11 de luni.

3. Cum se utilizează Pedmarqsi

Înainte ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze acest medicament, vi se vor administra medicamente antiemetice pentru a ajuta la prevenirea vărsăturilor.

Acest medicament este o soluție care se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (picurare în venă) de către un medic sau o asistentă medicală. Aceasta se realizează, de obicei, printr-un tub introdus în venă în piept, numit linie centrală. Perfuzia se administrează timp de 15 de minute. Tratamentul se începe la 6 ore după ce s-a terminat doza de cisplatină.

Doza de acest medicament se stabilește în funcție de mărimea dumneavoastră (suprafața corporală), exprimată în m^2, care se calculează în funcție de înălțime și greutate.
Doza recomandată pentru cei cu greutatea de 10 kg sau mai mare este de 12,8 g/m^2..
Doza recomandată, pentru cei cu greutatea cuprinsă între 10 kg și 5 kg, este de 9,6 g pe m^2.
Doza recomandată și pentru cei cu greutatea mai mică de 5 kg este de 6,4 g pe m^2.
Medicul dumneavoastră va decide ce doză este adecvată pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Pedmarqsi decât trebuie
Deoarece doza este calculată și verificată de personalul medical, este puțin probabil ca dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să vi se administreze o cantitate greșită. În caz de supradozaj, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră puteți suferi greață, vărsături, modificări ale concentrațiilor de sodiu, fosfat sau potasiu în sânge, modificări ale tensiunii arteriale sau ale sângelui acid (acidoză metabolică) care pot cauza greață, vărsături, somnolență și respirație dificilă. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie dumneavoastră sau copilului dumneavoastră un tratament simptomatic pentru aceste reacții adverse.

Dacă aveți alte întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o reacție alergică severă la acest medicament, cu simptome precum erupție pe piele, constricție toracică, respirație șuierătoare, respirație dificilă sau senzație de frig, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să vă adresați imediat unui medic sau unei asistente medicale.

Alte reacții adverse

Celelalte reacții adverse observate la acest medicament sunt, de obicei, ușoare. Reacțiile adverse pe care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră le puteți prezenta sunt:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- Greață
- Vărsături
- Concentrație redusă de fosfat sau potasiu observată la analizele de sânge
- Concentrație crescută de sodiu observată la analizele de sânge

Frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 100)
- Creșterea sau scăderea tensiunii arteriale
- Concentrația redusă de calciu observată la analizele de sânge
- Sânge acid (acidoză metabolică) care poate cauza greață, vărsături, somnolență și dificultăți de respirație

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Pedmarqsi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Pedmarqsi

- Substanța activă este tiosulfatul de sodiu, în formă anhidră. Fiecare flacon de 100 ml conține 8 g de tiosulfat de sodiu.

- Celelalte ingrediente sunt:
  - acid boric (0,25 mg/ml)
  - apă pentru preparate injectabile
  - acid clorhidric și hidroxid de sodiu pentru ajustarea pH-ului (vezi pct. 2; Pedmarqsi conține sodiu).

Cum arată Pedmarqsi și conținutul ambalajului
Acest medicament este o soluție perfuzabilă.
Acest medicament este o soluție sterilă, limpede și incoloră, furnizată în flacoane din sticlă transparentă, sigilate cu dop de cauciuc și folie de aluminiu pentru sigilarea capacului. Fiecare cutie conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

<----------->
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Doze și mod de administrare

Timpul de administrare în raport cu cisplatina

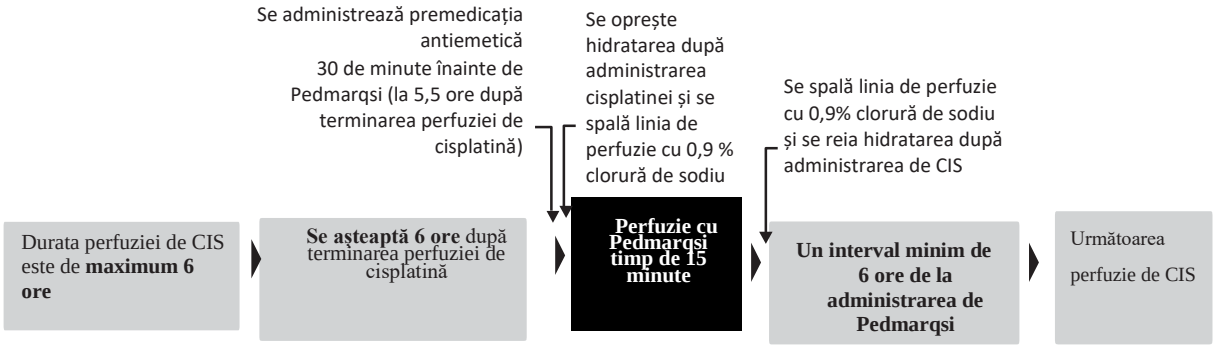
Momentul administrării tiosulfatului de sodiu în raport cu chimioterapia pe bază de cisplatină este esențial.
Dacă se administrează tiosulfat de sodiu:
- La mai puțin de 6 de ore de la terminarea perfuziei cu cisplatină: poate reduce eficacitatea cisplatinei împotriva tumorii
- La mai mult de 6 ore de la terminarea perfuziei cu cisplatină: poate să nu fie eficace în prevenirea ototoxicității.

Utilizați tiosulfat de sodiu numai după o durată a perfuziei cu cisplatină de 6 ore sau mai puțin. Nu utilizați tiosulfat de sodiu dacă:
- perfuzia cu cisplatină depășește 6 ore; sau
- O perfuzie ulterioară cu cisplatină este planificată să se realizeze în decurs de 6 ore.

Când cisplatina se administrează în zile consecutive, se asigură un decalaj de minimum 6 ore după perfuzia cu tiosulfat de sodiu înainte de administrarea unei perfuzii ulterioare de cisplatină.

După terminarea perfuziei de cisplatină:
- Administrați un tratament antiemetic intravenos cu mai multe medicamente, foarte eficace cu 30 de minute înainte de administrarea tiosulfatului de sodiu, adică la 5,5 ore după terminarea perfuziei de cisplatină infusion (vezi pct. 4.4)

- Acest medicament este o soluție perfuzabilă gata preparată
- Inspectați vizual conținutul flaconului (flacoanelor) pentru particule și modificări de culoare înainte de administrare
- Se prepară doza necesară de tiosulfat de sodiu din flacon (flacoane), într-o seringă sau se adaugă într-o pungă de perfuzie goală, sterilă
- Se oprește lichidul de hidratare după administrarea cisplatinei și se spală linia de perfuzie cu 0,9% clorură de sodiu
- Se injectează tiosulfat de sodiu timp de 15 minute (la 6 ore de la terminarea perfuziei de cisplatină)
- Se spală linia de perfuzie cu clorură de sodiu 0,9% și imediat după se reia hidratarea după administrarea cisplatinei



CIS = cisplatină

Vezi *„Timpul de administrare în raport cu cisplatina*" pentru informații critice cu privire la momentul administrării tiosulfatului de sodiu.

Acest medicament se livrează sub forma unui flacon de unică folosință care conține 8 g sub formă de 80 mg/ml. Doza recomandată de tiosulfat de sodiu pentru prevenirea ototoxicității induse de cisplatină se bazează pe greutate și este corelată cu suprafața corporală în conformitate cu tabelul de mai jos:

Doza recomandată de tiosulfat de sodiu pentru perfuzie intravenoasă

Greutate corporală	Doză	Volum
> 10 kg	12,8 g/m^2	160 ml/m^2
5-10 kg	9,6 g/m^2	120 ml/m^2
< 5 kg	6,4 g/m^2	80 ml/m^2

Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea și eliminarea

Acest medicament este destinat unei singure utilizări. Orice cantitate neutilizată din soluție trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la temperatura controlată a camerei pentru medicamentul depozitat în pungi pentru perfuzie intravenoasă din policlorură de polivinil, etilenă-acetat de vinil și poliolefină.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și intervalele de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 ore la temperaturi între 2°C și 8 °C.