

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pedmarqsi 80 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka s objemom 100 ml obsahuje 8 g tiosíranu sodného vo forme bezvodnej soli. Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 80 mg tiosíranu sodného.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 0,25 mg kyseliny boritej a 23 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Infúzny roztok je číry bezfarebný roztok v podstate bez tuhých častíc s pH 7,7 – 9,0 a osmolalitou 980 – 1 200 mOsm/kg.

4. Klinické údaje

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Pedmarqsi je indikovaný na prevenciu ototoxicity vyvolanej chemoterapiou na báze cisplatiny u pacientov vo veku 1 mesiac až 18 rokov s lokalizovanými nemetastatickými solídnymi nádormi.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Pedmarqsi je určený len na použitie v nemocnici pod dohľadom lekára s príslušnou kvalifikáciou.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka tiosíranu sodného na prevenciu ototoxicity vyvolanej cisplatinou závisí od hmotnosti a normalizuje sa na plochu povrchu tela podľa nižšie uvedenej tabuľky:

Tabuľka 1. Odporúčaná dávka tiosíranu sodného na intravenóznú infúziu

Telesná hmotnosť	Dávka	Objem
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 až 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Tiosíran sodný sa má podať formou intravenózneho infúzie počas 15 minút, 6 hodín po ukončení každej infúzie cisplatiny, keď sa infúzia cisplatiny nepodáva dlhšie ako 6 hodín (pozri *Spôsob podávania*).

Na zníženie výskytu nauzey a vracania sa odporúča predbežná liečba antiemetikami (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Predčasne narodené a donosené novonarodené deti od narodenia do veku menej ako 1 mesiac

Tiosíran sodný je kontraindikovaný u predčasne narodených a donosených novonarodených detí od narodenia do veku menej ako 1 mesiac (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2). Vzhľadom na obsah tiosíranu sodného je u pacientov s poruchou funkcie obličiek zvýšené riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa úprava dávky neodporúča (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na intravenózne použitie.

Vzhľadom na hypertonickú formuláciu sa odporúča podávanie cez centrálnu žilu.

Tiosíran sodný sa podáva vo forme 15-minútovej infúzie.

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Čas podania lieku v súvislosti s cisplatinou

Rozhodujúce je načasovanie podávania tiosíranu sodného v súvislosti s chemoterapiou obsahujúcou cisplatinu.

Ak sa podáva tiosíran sodný:

- Menej ako 6 hodín po skončení infúzie cisplatiny: môže znížiť účinnosť cisplatiny proti nádoru
- Viac ako 6 hodín po skončení infúzie cisplatiny: nemusí byť účinný pri prevencii ototoxicity

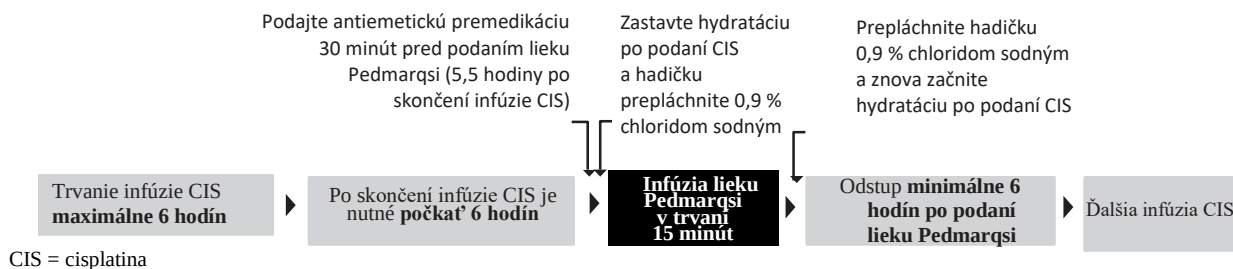
Tiosíran sodný používajte výlučne po infúzii cisplatiny trvajúcej 6 hodín alebo menej. Nepoužívajte tiosíran sodný, ak:

- Infúzia cisplatiny trvá dlhšie ako 6 hodín alebo
- nasledujúca infúzia cisplatiny je naplánovaná do 6 hodín.

Ak sa cisplatina podáva v dňoch nasledujúcich po sebe, pred podaním ďalšej infúzie cisplatiny je nevyhnutné dodržať aspoň šesťhodinový odstup od infúzie tiosíranu sodného.

Po skončení infúzie cisplatiny:

- Intravenózne podajte vysokoúčinnú kombináciu antiemetík 30 minút pred podaním tiosíranu sodného, t. j. 5,5 hodiny po ukončení infúzie cisplatiny (pozri časť 4.4)
- Tento liek je infúzny roztok pripravený na použitie
- Pred podaním vizuálne skontrolujte obsah injekčnej liekovky (liekoviek), či neobsahuje častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia
- Odoberte požadovanú dávku tiosíranu sodného z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, alebo ju pridajte do prázdneho sterilného infúzneho vaku
- Zastavte podávanie hydratačnej kvapaliny po liečbe cisplatinou a hadičku prepláchnite 0,9 % chloridom sodným
- Podajte infúziu tiosíranu sodného v trvaní 15 minút (6 hodín po ukončení infúzie cisplatiny)
- Prepláchnite hadičku 0,9 % chloridom sodným a ihneď po tom znova začnite hydratáciu po liečbe cisplatinou



4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Novorodenci mladší ako 1 mesiac v dôsledku rizika hypernatriémie (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Po podaní tiosíranu sodného boli v klinických štúdiách hlásené reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8). Príznaky zahŕňali vyrážku, tachykardiu, zimnicu a dyspnoe.

Tiosíran sodný môže obsahovať stopové množstvo siričitanu sodného. V zriedkavých prípadoch môže spôsobiť niekoľko reakcií z precitlivenosti a bronchospazmus. Citlivosť na siričitany sa pozoruje častejšie u astmatikov ako u osôb, ktoré astmu nemajú.

V prípade alergickej reakcie je nevyhnutné, aby boli na podanie okamžite k dispozícii antihistaminiká (napr. difenhydramín) a steroidy, ak je to klinicky indikované.

Ak je reakcia z precitlivenosti taká, že pacient má pokračovať s tiosíranom sodným aj po ďalšom podaní cisplatiny, má sa podať premedikácia antihistaminikami a steroidmi a pacient má byť starostlivo sledovaný.

Nerovnováha elektrolytov

Dávka 12,8 g/m² vedie k sodíkovej záťaži 162 mmol/m², dávka 9,6 g/m² spôsobuje sodíkovú záťaž 121 mmol/m² a dávka 6,4 g/m² spôsobuje sodíkovú záťaž 81 mmol/m². Pred podaním tiosíranu sodného v liečebnom cykle sa má dôkladne sledovať rovnováha elektrolytov a krvný tlak a tiosíran sodný sa nemá podávať, ak je sérový sodík > 145 mmol/l na začiatku liečby.

Pacienti mladší ako 1 mesiac majú menej dobre vyvinutú homeostázu sodíka. U novorodencov je preto tiosíran sodný kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Majú sa sledovať aj hladiny sérového horčíka, draslíka a fosfátu a v prípade potreby sa má podávať suplementácia, keďže kombinácia podávania tekutín spolu s chemoterapiou na báze cisplatiny a podávania tiosíranu sodného môže spôsobiť prechodné poruchy elektrolytov.

Nauzea a vracanie

Pri infúzii tiosíranu sodného možno pozorovať prechodné zvýšenie výskytu a závažnosti nauzey a vracania v dôsledku vysokých hladín sodíka podávaných počas krátkeho časového obdobia (pozri časť 4.8). Okrem profylaktických antiemetík podaných pred podaním cisplatiny sa má podať ďalšia kombinovaná antiemetická liečba, a to počas 30 minút pred podaním tiosíranu sodného. Nauzea a vracanie sa zvyčajne zastavia krátko po ukončení infúzie tiosíranu sodného.

Porucha funkcie obličiek

Je známe, že tiosíran sodný sa vylučuje predovšetkým obličkami (pozri časť 5.2) a riziko nežiaducich reakcií tiosíranu sodného môže byť vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže chemoterapia na báze cisplatiny je spojená s renálnou toxicitou, má sa sledovať funkcia obličiek, má sa postupovať opatrne a zabezpečiť dôkladné monitorovanie elektrolytov, ak je rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) nižšia ako 60 ml/min/1,73 m².

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,25 mg/ml kyseliny boritej ako tlmivý roztok. Kyselina boritá môže mať vplyv na plodnosť, ak sa chronicky podáva v dávkach vyšších ako 0,2 mg/kg/deň. Tento liek sa podáva 6 – 30-krát prerušovane počas 6-mesačného obdobia v spojení s chemoterapiou na báze cisplatiny. Spolu s kyselinou boritou z pitnej vody to predstavuje 0,17 – 0,22 mg/kg/deň v závislosti od veku a veľkosti dieťaťa.

Tento liek obsahuje 23 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 1,15 % maximálneho denného príjmu 2 g sodíka odporúčaného WHO pre dospelú osobu. To zodpovedá aj 1,15 – 2,1 % bezpečného denného príjmu 1,1 – 2 g sodíka pre deti vo veku od 1 do 17 rokov podľa Európskeho úradu pre bezpečnosť potravín (EFSA), čo zodpovedá 11,5 % bezpečného denného príjmu 0,2 g podľa EFSA u dojčiat vo veku 7 až 11 mesiacov. Túto skutočnosť treba vziať do úvahy u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tiosíran sodný sa má podávať výlučne aspoň 6 hodín po skončení infúzie cisplatiny. Tiosíran sodný sa nemá podávať, ak infúzia cisplatiny trvá dlhšie ako 6 hodín alebo ak je do 6 hodín plánovaná následná infúzia cisplatiny (pozri časť 4.2). Oneskorené podanie zabraňuje potenciálnej interferencii s účinnosťou chemoterapie na báze cisplatiny proti nádoru.

Neuskutočnili sa žiadne ďalšie liekové interakčné štúdie. Relevantné farmakokinetické interakcie sú nepravdepodobné, pretože podávanie tiosíranu sodného nie je časté, iba v kombinácii s cisplatinou a tiosíran sodný sa rýchlo vylučuje v priebehu niekoľkých hodín po podaní. Tiosíran sodný potenciálne indukuje CYP2B6 (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V prípade používania tiosíranu sodného u tehotných žien nie sú k dispozícii žiadne alebo len obmedzené množstvo údajov. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné, z hľadiska reprodukčnej toxicity pri intravenózne infúzii tiosíranu sodného (pozri časť 5.3). Z preventívnych dôvodov sa neodporúča používať tiosíran sodný počas gravidity.

Tiosíran sodný je určený na podávanie len v spojení s chemoterapiou na báze cisplatiny. Cisplatina sa nepoužíva počas gravidity, pokiaľ lekár nepovažuje riziko u individuálnej pacientky za klinicky odôvodnené. Pacientky, ktoré dostávajú cisplatinu, sú upozornené na to, že počas liečby a 6 mesiacov po liečbe cisplatinou musia používať vhodnú antikoncepciu, keďže cisplatina je embryotoxická a fetotoxická.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tiosíran sodný/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Nedá sa vylúčiť riziko u novorodencov a dojčiat. Z preventívnych dôvodov sa neodporúča používať tiosíran sodný počas dojčenia.

Tiosíran sodný je určený len na podávanie v spojení s chemoterapiou na báze cisplatiny, počas ktorej je dojčenie u pacientok kontraindikované.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch tiosíranu sodného na fertilitu. Zo štúdií na zvieratách nie sú k dispozícii dostatočné informácie na posúdenie účinkov intravenózneho infúzie tiosíranu sodného na fertilitu.

Tiosíran sodný je určený na podávanie len v spojení s chemoterapiou na báze cisplatiny. Je známe, že liečba cisplatinou nepriaznivo ovplyvňuje fertilitu.

Tento liek obsahuje 0,25 mg/ml kyseliny boritej, ktorá môže mať vplyv na fertilitu, keď sa chronicky podáva v dávkach vyšších ako 0,2 mg/kg/deň (pozri časť 4.4).

4.7 Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tiosíran sodný nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie s frekvenciou ≥ 1 prípad na 10 pacientov sú vracanie (44 %), nauzea (23 %), hypokaliémia (21 %), hypernatriémia (19 %), hypofosfatémia (18 %) a precitlivosť (11 %).

Jeden závažný prípad precitlivosti, ktorý viedol k ukončeniu podávania, sa pozoroval v jednej z klinických štúdií (SIOPEL 6).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 uvedená nižšie je podľa klasifikácie orgánových systémov podľa databázy MedDRA, preferovaného výrazu a frekvencie. Frekvencie boli vyhodnotené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie z klinických štúdií

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Poruchy imunitného systému	precitlivosť	Veľmi časté (11 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	Veľmi časté (21 %)
	hypernatriémia	Veľmi časté (19 %)
	hypofosfatémia	Veľmi časté (18 %)
	metabolická acidóza	Časté (3 %)
	hypokalciémia	Časté (7 %)
Poruchy ciev	hypertenzia	Časté (2 %)
	hypotenzia	Časté (2 %)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie	Veľmi časté (44 %)
	nauzea	Veľmi časté (23 %)

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Nauzea a vracanie

Podávanie tiosíranu sodného je spojené s vysokým výskytom nauzey a vracania. Táto nauzea a vracanie sa zvyčajne zastavia hneď po ukončení infúzie tiosíranu sodného (pozri časť 4.4).

Hypernatriémia

Dávka 12,8 g/m² vedie k sodíkovej záťaži 162 mmol/m², dávka 9,6 g/m² spôsobuje sodíkovú záťaž 121 mmol/m² a dávka 6,4 g/m² spôsobuje sodíkovú záťaž 81 mmol/m². V klinických štúdiách viedli dávky tiosíranu sodného zodpovedajúce týmto dávkam k malému, prechodnému zvýšeniu hladín sérového sodíka nezávisle od veku, plochy povrchu tela, telesnej hmotnosti, celkovej dennej dávky tiosíranu sodného alebo cyklu liečbou cisplatinou. Hladiny sodíka sa vrátia k východiskovej hodnote v priebehu 18 alebo 24 hodín po podaní.

Nerovnováha elektrolytov

Po liečbe tiosíranom sodným sa veľmi často vyskytuje hypofosfatémia a hypokaliémia. Rovnováha elektrolytov a krvný tlak sa majú dôkladne sledovať (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Možno očakávať, že nadmerné dávky tiosíranu sodného spôsobia závažnú nauzeu a vracanie, ako aj nerovnováhu elektrolytov, zmeny krvného tlaku a acidózu. Liečba predávkovania má pozostávať z celkových podporných opatrení vrátane podávania tekutín a sledovania klinického stavu pacienta. Na predávkovanie tiosíranom sodným neexistuje žiadne konkrétne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotá, ATC kód: V03AB06

Mechanizmus účinku

Mechanizmus, ktorým tiosíran sodný chráni pred ototoxicitou nie je úplne objasnený, ale môže zahŕňať zvýšenie hladín endogénnych antioxidantov, inhibíciu intracelulárneho oxidačného stresu a priamu interakciu medzi cisplatinou a tiolovou skupinou v tiosírane sodnom, ktorej výsledkom je tvorba neaktívnych druhov platiny.

Súbežnou inkubáciou tiosíranu sodného s cisplatinou sa znížila cytotoxicita cisplatiny *in vitro* na nádorové bunky; odklad pridania tiosíranu sodného do týchto kultúr zabránil ochranným účinkom.

Farmakodynamické účinky

Nie sú dostupné žiadne klinické farmakodynamické informácie okrem tých, ktoré sú uvedené v časti o mechanizme účinku.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť tiosíranu sodného pri prevencii ototoxicity vyvolanej cisplatinou bola skúmaná v dvoch multicentrických štúdiách, v ktorých bolo 112 pediatrických pacientov s rôznymi typmi solídneho nádoru liečených tiosíranom sodným po každom podaní cisplatiny. Bezpečnosť bola stanovená použitím 1 až 5 dávok tiosíranu sodného na jeden chemoterapeutický cyklus a s režimami dávkovania, ktoré sa pohybovali od 1 až po 5 dávok cisplatiny + tiosíranu sodného na cyklus.

Štúdia 1 (SIOPEL 6) – hlavná štúdia

Štúdia 1 bola multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná otvorená štúdia na posúdenie účinnosti a bezpečnosti tiosíranu sodného pri znižovaní ototoxicity u detí, ktoré dostávajú chemoterapiu na báze cisplatiny pre hepatoblastóm so štandardným rizikom (standard risk hepatoblastoma, SR-HB). Do štúdie boli zaradené deti vo veku od 1 mesiaca do 18 rokov s histologicky potvrdeným novodiagnostikovaným HB. Deti boli randomizované v pomere 1:1 na podanie tiosíranu sodného po každej dávke cisplatiny (skupina cisplatina + tiosíran sodný) alebo na podanie samotnej cisplatiny.

Cisplatina bola podávaná vo forme 6-hodinovej intravenózne infúzie. Štyri cykly liečby cisplatinou boli podané pred operáciou a dva ďalšie cykly boli podané po operácii.

V skupine liečenej cisplatinou + tiosíranom sodným sa intravenózna infúzia tiosíranu sodného podávala počas 15 minút, pričom sa začala 6 hodín po ukončení každej infúzie cisplatiny. Dávky tiosíranu sodného boli závislé od hmotnosti dieťaťa takto: deti > 10 kg dostali ekvivalent 12,8 g/m² tiosíranu sodného, deti ≥ 5 až ≤ 10 kg dostali ekvivalent 9,6 g/m² tiosíranu sodného a deti < 5 kg dostali ekvivalent 6,4 g/m² tiosíranu sodného.

Celkovo bolo registrovaných 129 detí a v štúdiu bolo randomizovaných 114 detí (61 pacientov v skupine cisplatina + tiosíran sodný a 53 pacientov v skupine cisplatiny samotnej). Zo 114 randomizovaných pacientov odstúpilo pred liečbou 5 pacientov: 2 pacienti z dôvodu odvolania rodičovského súhlasu, 2 pacienti z dôvodu preklasifikovania na vysokorizikový HB a 1 z dôvodu nespôsobilosti.

Strata sluchu bola definovaná ako stupeň podľa Brocka ≥ 1 meraný pomocou audiologických hodnotení po ukončení liečby v rámci štúdie alebo vo veku najmenej 3,5 roka, keď bolo možné dosiahnuť spoľahlivý výsledok, podľa toho, čo nastane neskôr. Pomer detí v skupine cisplatina + tiosíran sodný so stratou sluchu vo veku ≥ 3,5 roka (20 detí [35,1 %]) bol približne jedna polovica v porovnaní so skupinou, v ktorej sa podávala samotná cisplatina (35 detí [67,3 %]) (tabuľka 3). Hodnotilo sa aj prežívanie bez udalosti a celkové prežívanie.

Tabuľka 3. Zhrnutie populácie pacientov a straty sluchu v štúdií 1

	Samotná cisplatina	Cisplatina + tiosíran sodný
Populácia pacientov		
N (populácia so zámerom liečby)	52	57
Vek (v rokoch), medián (min, max)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Hmotnosť (kg) (priemer, štandardná odchýlka)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (liečená populácia)	56	53
Počet cyklov CIS (priemer, štandardná odchýlka)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulatívna dávka CIS (mg/m ²) (priemer, štandardná odchýlka)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulatívna dávka STS (g/m ²) (priemer, štandardná odchýlka)	--	85,149 (24,390)
Pacienti, u ktorých došlo k strate sluchu		
N (populácia so zámerom liečby)	52	57
Áno, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nie, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)		0,521 (0,349; 0,778)
Hodnota p		< 0,001

Riziko straty sluchu bolo štatisticky významne nižšie v skupine cisplatina + tiosíran sodný v porovnaní so skupinou so samotnou cisplatinou, čo zodpovedá klinicky významnému o 48 % nižšiemu riziku po liečbe tiosíranom sodným.

Pri mediáne 4,27 roka sledovania bol pomer rizika medzi liečebnými skupinami pri prežívaní bez udalostí (event-free survival, EFS) (Cisplatina + tiosíran sodný v porovnaní so samotnou cisplatinou): 0,96; 95 % interval spoľahlivosti: 0,42; 2,23) a pri celkovom prežívaní (overall survival OS) (pomer rizika: 0,48; 95 % interval spoľahlivosti: 0,09; 2,61).

Štúdia 2 (COG ACCL0431) – podporná štúdia

Štúdia 2 bola multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená štúdia na posúdenie účinnosti a bezpečnosti tiosíranu sodného pri prevencii straty sluchu u detí, ktoré dostávali chemoterapiu na báze cisplatiny na liečbu novodiagnostikovaného nádoru zárodočných buniek (25,6 %), hepatoblastómu (5,6 %), meduloblastómu (20,8 %), neuroblastómu (20,8 %), osteosarkómu (23,2 %), atypického teratoidného/rabdoidného nádoru (1,6 %), karcinómu choroidného plexu (0,8 %) a anaplastického astrocytómu (0,8 %); alebo akejkolvek inej malignity liečenej cisplatinou; 7,5 % podstúpilo predchádzajúce kraniálne ožarovanie. Vhodnými kandidátmi na liečbu boli deti vo veku od 1 do 18 rokov, ktoré mali absolvovať chemoterapeutický režim zahŕňajúci kumulatívnu dávku cisplatiny ≥ 200 mg/m², s jednotlivými dávkami cisplatiny, ktoré sa majú podať infúziou počas ≤ 6 hodín. Deti boli randomizované v pomere 1:1, aby dostali buď tiosíran sodný 6 hodín po každej dávke cisplatiny alebo chemoterapiu, ktorá zahŕňala cisplatinu, bez následného tiosíranu sodného (samotná cisplatina).

Cisplatina sa podávala podľa protokolov liečby rakoviny špecifických pre ochorenie, ktoré boli platné v danom čase. Ak bolo naplánovaných viac denných dávok cisplatiny, v protokole sa stanovil minimálne 10-hodinový odstup medzi akoukoľvek infúziou tiosíranu sodného a začiatkom infúzie cisplatiny nasledujúceho dňa.

V skupine cisplatina + tiosíran sodný sa tiosíran sodný 10,2 g/m² podával formou intravenózne infúzie v trvaní 15 minút, ktorá sa začala 6 hodín po dokončení každej infúzie cisplatiny. Súčasťou bolo zníženie dávky na 341 mg/kg tiosíranu sodného u detí, ktorých terapeutický protokol stanovoval podávanie cisplatiny na základe hmotnosti v kg z dôvodu mladého veku alebo nízkej telesnej hmotnosti.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol pomerný výskyt straty sluchu medzi skupinou cisplatina + tiosíran sodný a skupinou so samotnou cisplatinou, definované porovnaním kritérií spoločnosti American Speech-language-Hearing Association (ASHA) hodnotených na začiatku liečby a 4 týždne po poslednom cykle cisplatinu. Hodnotilo sa aj EFS, t. j. prítomnosť alebo neprítomnosť nádorovej progresie alebo recidívy, či vznik následného malígneho nádoru, ako aj celkové prežívanie.

Celkovo bolo registrovaných 131 detí a v štúdiu bolo randomizovaných 125 detí (61 pacientov v skupine cisplatina + tiosíran sodný a 64 pacientov v skupine so samotnou cisplatinou). Zo 125 randomizovaných pacientov odstúpili pred liečbou 2 pacienti: 1 pacient v dôsledku odvolania rodičovského súhlasu a 1 pacient v dôsledku rozhodnutia osoby vykonávajúcej skúšanie.

U 104 pacientov, ktorí absolvovali základné aj štvortýždňové následné hodnotenia sluchu, predstavoval podiel detí v skupine cisplatina + tiosíran sodný so stratou sluchu (14 pacientov [28,6 %]) približne polovicu podielu v skupine so samotnou cisplatinou (31 pacientov [56,4 %]) (tabuľka 4).

Tabuľka 4. Súhrn populácie pacientov a strata sluchu v štúdiu 2

	Samotná cisplatina	Cisplatina + tiosíran sodný
Populácia pacientov		
N (populácia so zámerom liečby)	64	61
Vek (v rokoch), medián (min, max)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (populácia so zámerom liečby)	64	59
Hmotnosť (kg) (priemer, štandardná odchýlka)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (bezpečnostná populácia)	64	59
Počet cyklov CIS (priemer, štandardná odchýlka)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulatívna dávka CIS (mg/m ²) (priemer, štandardná odchýlka)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulatívna dávka STS (g/m ²) (priemer, štandardná odchýlka)	--	108,23 (80,24)
Pacienti, u ktorých došlo k strate sluchu		
N (populácia účinnosti)	55	49
Áno, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nie, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relatívne riziko (95 % interval spoľahlivosti)		0,516 (0,318; 0,839)
Hodnota p		0,0040

Riziko straty sluchu bolo štatisticky významne nižšie v skupine cisplatina + tiosíran sodný v porovnaní so skupinou so samotnou cisplatinou, čo zodpovedá klinicky významnému o 48 % nižšiemu riziku po liečbe tiosíranom sodným.

Pri mediáne 5,33 roka sledovania bol pomer rizika v EFS medzi skupinami ([cisplatina + tiosíran sodný verzus samotná cisplatina]: 1,27; 95 % interval spoľahlivosti: 0,73; 2,18). V OS bol pozorovaný rozdiel (pomer rizika: 1,79; 95 % interval spoľahlivosti: 0,86; 3,72). U pacientov kategorizovaných *post-hoc* ako pacienti s lokalizovaným ochorením bol pomer rizika medzi skupinami v EFS (1,02; 95 % interval spoľahlivosti: 0,49; 2,15) a v rámci dĺžky celkového prežívania [pomer rizika: 1,23; 95 % interval spoľahlivosti: 0,41; 3,66]).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tiosíran sodný sa po perorálnom podaní slabo absorbuje a musí sa podávať intravenózne. Na konci intravenózneho infúzie tiosíranu sodného sú plazmatické hladiny tiosíranu sodného maximálne a potom rýchlo klesajú s konečným polčasom eliminácie približne 50 minút. K návratu na hladiny pred dávkou

dochádza do 3 až 6 hodín po infúzii. Viac ako 95 % vylučovania tiosíranu sodného močom prebehne do prvých 4 hodín po podaní. Preto nedochádza k akumulácii v plazme, keď sa tiosíran sodný podáva dva po sebe nasledujúce dni.

Maximálne hladiny tiosíranu sodného v plazme po 15-minútovej infúzii dávky zodpovedajúcej 12,8 g/m² boli približne 13 mM. Plazmatické hladiny tiosíranu sa menia úmerne k dávke. Zdá sa, že vek nemal vplyv na maximálne plazmatické hladiny tiosíranu sodného ani na následný pokles. Populačný farmakokinetický model zahŕňajúci premenné rastu a dospievania pre pediatrickú populáciu preukázal, že predpokladané plazmatické hladiny tiosíranu sodného na konci infúzie boli konzistentné vo všetkých doporučených dávkach pre uvedené vekové rozmedzia a rozmedzia telesnej hmotnosti.

Distribúcia

Tiosíran sodný sa neviazne na proteíny ľudskej plazmy. Tiosíran sodný je anorganická soľ a tiosíranové anióny neprenikajú membránami ľahko. Preto sa zdá, že objem distribúcie sa vo veľkej miere obmedzuje na mimobunkové priestory a u dospelých sa odhaduje na 0,23 l/kg. Zistilo sa, že tiosíran sodný sa u zvierat distribuuje do kochley. Zdá sa, že nedochádza k distribúcii cez hematoencefalickú bariéru alebo placentu alebo je obmedzená. Tiosíran je endogénna zlúčenina všadeprítomná vo všetkých bunkách a orgánoch. Hladina endogénneho tiosíranu v sére bola $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ u dospelých dobrovoľníkov.

Biotransformácia

Metabolity tiosíranu sodného sa v rámci klinických štúdií nestanovili. Tiosíran je endogénny medziprodukt metabolizmu aminokyselín obsahujúcich síru. Metabolizmus tiosíranu nezahŕňa enzýmy CYP; metabolizuje sa prostredníctvom tiosíran-sulfurtransferázy a aktivity tiosíran-reduktázy na siričitan, ktorý sa rýchlo oxiduje na síran.

Eliminácia

Tiosíran sodný (tiosíran) sa vylučuje glomerulárnou filtráciou. Po podaní je hladina tiosíranu v moči vysoká a približne polovica dávky tiosíranu sodného sa vylúči močom v nezmenenej forme a takmer celá dávka sa vylúči počas prvých 4 hodín po podaní. Renálny klírens tiosíranu je porovnateľný s klírensom inulínu ako meradlom GFR.

Vylučovanie endogénne produkovaného tiosíranu v žlči bolo veľmi nízke a po podaní tiosíranu sodného sa nezvýšilo. Neuskutočnili sa žiadne štúdie hmotnostnej bilancie, predpokladá sa však, že non-renálny klírens bude viesť najmä k renálnemu vylučovaniu síranov. Malá časť sulfárovej síry tiosíranu sodného sa môže stať súčasťou endogénneho bunkového metabolizmu síry.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov podstupujúcich hemodialýzu bol celkový klírens tiosíranu sodného $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$ (bez dialýzy) v porovnaní so $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$ u zdravých dobrovoľníkov. Tento klírens bol v podstate podobný non-renálnemu klírensu pozorovanému u zdravých dobrovoľníkov ($1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$). Bez akejkoľvek glomerulárnej filtrácie u hemodialyzovaných pacientov to viedlo len k približne 25 % zvýšeniu maximálnej hladiny tiosíranu v plazme a takmer dvojnásobnému zvýšeniu celkovej expozície. Plazmatická koncentrácia tiosíranu sa považuje za najdôležitejší parameter spojený s účinnosťou lieku. Okrem toho sa predpokladá, že najčastejšie nežiaduce reakcie súvisia so sodíkovou záťažou pri podávaní tiosíranu sodného a súbežnou nerovnováhou elektrolytov (pozri časť 4.4). Z predklinických štúdií vyplýva, že akútne účinky obmedzujúce dávku súvisia s príjmom sodíka. Tiosíran sodný je určený na podávanie len v spojení s chemoterapiou na báze cisplatiny. Cisplatina je kontraindikovaná u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek, a preto by sa v prípade nepodania cisplatiny tiosíran sodný nepodal.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití tiosíranu sodného u pacientov s poruchou funkcie pečene. Aktivita tiosíran-sulfurtransferázy/reduktázy je však všadeprítomná, vrátane tkanív, ako sú červené krvinky, pečeň, obličky, črevá, svaly a mozog. Preto sú zmeny farmakokinetiky tiosíranu u pacientov s poruchou funkcie pečene pravdepodobne obmedzené a nie sú klinicky významné.

Interakčné štúdie

Tiosíran sodný sa neviaže na proteíny ľudskej plazmy. Chemické vlastnosti tiosíranu sodného spolu s pozorovaniami, že tiosíran sodný sa nedistribuuje ľahko cez membránové bariéry a vylučuje sa glomerulárnou filtráciou, spôsobujú, že interakcia s membránovými transportérmi liekov je nepravdepodobná.

In vitro štúdie

Enzýmy cytochrómu P450

Tiosíran sodný je induktor CYP2B6, ale nie CYP1A2 alebo CYP3A4. Tiosíran sodný nie je inhibítor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 v klinicky relevantných koncentráciách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Tiosíran sodný nebol genotoxický v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutácie (Ames) s metabolickou aktiváciou alebo bez nej a nebol klastogénny v *in vitro* teste cicavčích buniek (výmena sesterských chromatíd) s použitím ľudských periférnych lymfocytov.

Karcinogenita

Na vyhodnotenie potenciálnej karcinogenity tiosíranu sodného sa nevykonali dlhodobé štúdie na zvieratách.

Porucha fertility

Zo štúdií na zvieratách nie sú k dispozícii dostatočné informácie na posúdenie účinkov intravenózneho infúzie tiosíranu sodného na fertilitu.

Vývojová toxicita

Na vyhodnotenie vývinových rizík pri intravenózneho infúzii tiosíranu sodného nie sú k dispozícii dostatočné informácie zo štúdií na zvieratách.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina boritá
voda na injekcie
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní lieku pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá byť doba uchovávaní dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri kontrolovanej izbovej teplote pri lieku skladovanom v intravenózných vakoch z polyvinylchloridu, etylévinylacetátu a polyolefínu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Typ I, 100 ml, číre sklenené injekčné liekovky uzavreté chlórovanou butylovou gumenou zátkou a hliníkovou odklápacou obrubou. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 ml infúzneho roztoku.

Injekčné liekovky sa dodávajú v škatuľkách s jednou injekčnou liekovkou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je sterilný infúzny roztok pripravený na použitie.

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie a nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1734/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

<{MM/RRRR}>

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pedmarqsi 80 mg/ml infúzny roztok
tiosíran sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s objemom 100 ml obsahuje 8 g tiosíranu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina boritá, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 injekčná liekovka
8 g/100 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie. Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Liek Pedmarqsi sa nemá používať u novonarodených detí mladších ako 1 mesiac.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1734/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**INJEKČNÁ LIEKOVKA****1. NÁZOV LIEKU**

Pedmarqsi 80 mg/ml infúzny roztok
tiosíran sodný

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka s objemom 100 ml obsahuje 8 g tiosíranu sodného.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: kyselina boritá, voda na injekcie, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný
Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok

1 injekčná liekovka
8 g/100 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie. Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Liek Pedmarqsi sa nemá používať u novonarodených detí mladších ako 1 mesiac.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1734/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Pedmarqsi 80 mg/ml infúzny roztok tiosíran sodný

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete dostávať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Pedmarqsi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete liek Pedmarqsi
3. Ako sa liek Pedmarqsi podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Pedmarqsi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Pedmarqsi a na čo sa používa

Liek Pedmarqsi obsahuje liečivo tiosíran sodný.

Liek Pedmarqsi sa používa na zníženie rizika straty sluchu v dôsledku protirakovinového lieku cisplatiny. Podáva sa deťom a dospelým vo veku od jedného mesiaca do 18 rokov, ktorí sa liečia cisplatinou, na solídne nádory, ktoré sa nerozšírili do iných častí tela.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete liek Pedmarqsi

Nepodávajte liek Pedmarqsi

ak je dieťa:

- alergické na tiosíran sodný alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- mladšie ako 1 mesiac

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vy alebo vaše dieťa podstúpите liečbu liekom Pedmarqsi, obráťte sa na lekára alebo zdravotnú sestru, ak dieťa:

- má/malo príznaky alergických reakcií, ako je kožná vyrážka, rýchly tlkot srdca, žihľavka alebo ťažkosti s dýchaním po predchádzajúcej dávke tiosíranu sodného,
- má známu alergiu na chemické látky nazývané siričitany– môže to znamenať, že vy alebo dieťa budete mať pravdepodobne alergickú reakciu na tento liek,
- má poruchu funkcie obličiek alebo vážne ochorenie obličiek,
- z dôvodu iného zdravotného stavu potrebuje diétu s nízkym obsahom soli.

Iné lieky a Pedmarqsi

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete dostávať tento liek.

Tento liek sa nemá podávať, ak ste vy alebo vaše dieťa tehotné (alebo by ste mohli byť tehotná) alebo dojčíte. Tento liek sa podáva len po chemoterapii cisplatinou a cisplatina môže poškodiť vaše dieťa. Poradte sa so svojim lekárom o tom, či je potrebná antikoncepcia počas liečby, ako aj 6 mesiacov po liečbe.

Liek Pedmarqsi obsahuje kyselinu boritú

Tento liek obsahuje kyselinu boritú, ktorá môže narušiť plodnosť, ak sa podáva chronicky.

Liek Pedmarqsi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 23 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každom ml. To zodpovedá 1 – 2 % bezpečného príjmu sodíka v potrave pre deti vo veku od 1 do 17 rokov a 12 % u detí vo veku od 7 do 11 mesiacov.

3. Ako sa liek Pedmarqsi podáva

Predtým, ako vy alebo vaše dieťa dostanete tento liek, budú vám podané lieky proti nevoľnosti ktoré pomáhajú predchádzať vracaniu.

Tento liek je roztok, ktorý lekár alebo zdravotná sestra podáva vo forme infúzie (po kvapkách) do žily. Zvyčajne sa to vykonáva prostredníctvom trubičky zavedenej do žily v hrudníku známej ako centrálny venózy katéter. Infúzia sa podáva počas 15 minút. Liečba sa začína 6 hodín po ukončení dávky cisplatiny.

Dávka tohto lieku sa určuje podľa veľkosti (plocha tela) v m^2 , ktorá sa vypočíta na základe výšky a hmotnosti.

Odporúčaná dávka pre osoby s hmotnosťou 10 kg alebo viac je 12,8 g na m^2 .

Odporúčaná dávka pre osoby s hmotnosťou medzi 10 kg a 5 kg je 9,6 g na m^2 .

Odporúčaná dávka pre osoby s hmotnosťou nižšou ako 5 kg je 6,4 g na m^2 .

Váš lekár určí dávku, ktorá je správna pre vás alebo vaše dieťa.

Ak vy alebo vaše dieťa dostanete viac lieku Pedmarqsi, ako máte

Vzhľadom na to, že dávku pripravujú a kontrolujú zdravotnícki pracovníci, je nepravdepodobné, že vy alebo vaše dieťa dostanete nesprávne množstvo. V prípade predávkovania sa u vás alebo vášho dieťa môže vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, zmena hladiny sodíka, fosforečnanu alebo draslíka v krvi, zmeny krvného tlaku alebo kyslosť krvi (metabolická acidóza), ktoré môžu spôsobiť nevoľnosť, vracanie, ospalosť a dýchavičnosť. V prípade výskytu týchto vedľajších účinkov vám alebo vášmu dieťaťu môže lekár podať symptomatickú liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak máte vy alebo vaše dieťa závažnú alergickú reakciu na tento liek s príznakmi, ako je kožná vyrážka, tlak na hrudníku, sipot, dýchavičnosť alebo pocit chladu, je potrebné ihneď o tom informovať lekára alebo zdravotnú sestru.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ďalšie vedľajšie účinky pozorované pri tomto lieku sú zvyčajne mierne. Vedľajšie účinky, ktoré sa u vás alebo u vášho dieťaťa môžu vyskytnúť, sú:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Vracanie
- Znížená hladina fosfátu alebo draslíka pozorovaná pri krvných testoch
- Zvýšená hladina sodíka pozorovaná pri krvných testoch

Časté (môžu postihovať viac ako 1 zo 100 osôb)

- Zvýšený alebo znížený krvný tlak
- Znížená hladina vápnika pozorovaná pri krvných testoch
- Zvýšená kyslosť krvi (metabolická acidóza), ktorá môže spôsobiť nevoľnosť, vracanie, ospalosť a dýchavičnosť

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Pedmarqsi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Pedmarqsi obsahuje

- Liečivo je tiosíran sodný v bezvodej forme. Každá injekčná liekovka s objemom 100 ml obsahuje 8 g tiosíranu sodného.
- Ďalšie zložky sú:
 - kyselina boritá (0,25 mg/ml)
 - voda na injekcie
 - kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný na úpravu pH (pozri časť 2; Liek Pedmarqsi obsahuje sodík).

Ako vyzerá liek Pedmarqsi a obsah balenia

Tento liek je infúzny roztok.

Tento liek je číry a bezfarebný sterilný roztok dodávaný v priehľadných sklenených injekčných liekovkách utesnených gumovou zátkou a hliníkovou odklápacou obrubou. Každá škatuľka obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v <{MM/RRRR}>

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dávkovanie a spôsob podávania*Čas podania lieku v súvislosti s cisplatinou*

Rozhodujúce je načasovanie podávania tiosíranu sodného v súvislosti s chemoterapiou obsahujúcou cisplatinu.

Ak sa podáva tiosíran sodný:

- menej ako 6 hodín po skončení infúzie cisplatiny: môže sa znížiť účinnosť cisplatiny proti nádoru
- viac ako 6 hodín po skončení infúzie cisplatiny: nemusí byť účinný pri prevencii ototoxicity.

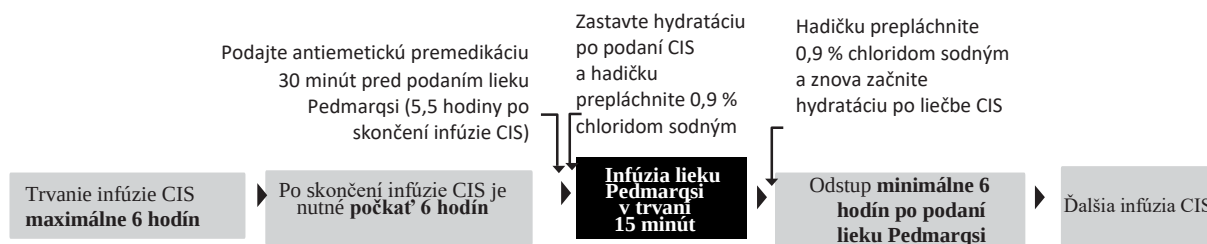
Tiosíran sodný používajte výlučne po infúzii cisplatiny trvajúcej 6 hodín alebo menej. Nepoužívajte tiosíran sodný, ak:

- infúzia cisplatiny trvá dlhšie ako 6 hodín alebo
- nasledujúca infúzia cisplatiny je naplánovaná do 6 hodín.

Ak sa cisplatina podáva v dňoch nasledujúcich po sebe, pred podaním ďalšej infúzie cisplatiny je nevyhnutné dodržať aspoň šesťhodinový odstup od infúzie tiosíranu sodného.

Po skončení infúzie cisplatiny:

- Intravenózne podajte vysokoúčinnú kombináciu antiemetík 30 minút pred podaním tiosíranu sodného, t. j. 5,5 hodiny po ukončení infúzie cisplatiny (pozri časť 4.4)
- Tento liek je infúzny roztok pripravený na použitie
- Pred podaním vizuálne skontrolujte obsah injekčnej liekovky (liekoviek), či neobsahuje častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia
- Odoberte požadovanú dávku tiosíranu sodného z injekčnej liekovky do injekčnej striekačky, alebo ju pridajte do prázdneho sterilného infúzneho vaku
- Zastavte podávanie hydratačnej kvapaliny po liečbe cisplatinou a hadičku prepláchnite 0,9 % chloridom sodným
- Podajte infúziu tiosíranu sodného v trvaní 15 minút (6 hodín po ukončení infúzie cisplatiny)
- Prepláchnite hadičku 0,9 % chloridom sodným a ihneď po tom znova začnite hydrataciu po liečbe cisplatinou



CIS = cisplatina

Dôležité informácie o načasovaní podávania tiosíranu sodného nájdete v časti *Čas podania v súvislosti s cisplatinou*.

Tento liek sa dodáva v injekčnej liekovke na jednorazové použitie s obsahom 8 g v dávke 80 mg/ml. Odporúčaná dávka tiosíranu sodného na prevenciu ototoxicity vyvolanej cisplatinou závisí od hmotnosti a normalizuje sa na plochu povrchu tela podľa nižšie uvedenej tabuľky:

Odporúčaná dávka tiosíranu sodného na intravenóznú infúziu

Telesná hmotnosť	Dávka	Objem
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 až 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Návod na použitie, manipuláciu a likvidáciu

Tento liek je určený len na jednorazové použitie. Nevyužitá časť roztoku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania sa preukázala počas 24 hodín pri kontrolovanej izbovej teplote pri lieku skladovanom v intravenózných vakoch z polyvinylchloridu, etylénvinylacetátu a polyolefínu.

Z mikrobiálneho hľadiska sa má liek použiť okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ a zvyčajne nemá byť doba uchovávania dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.