

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pedmarqsi 80 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο των 100 mL περιέχει 8 g θειοθειικού νατρίου ως άνυδρο άλας.

Κάθε mL διαλύματος για έγχυση περιέχει 80 mg θειοθειικού νατρίου.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε mL διαλύματος για έγχυση περιέχει 0,25 mg βορικού οξέος και 23 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση

Το διάλυμα για έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα ουσιαστικά απαλλαγμένο από αιωρούμενα σωματίδια, με pH 7,7 - 9,0 και ωσμωτικότητα 980 - 1.200 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pedmarqsi ενδείκνυται για την πρόληψη της ωτοτοξικότητας που προκαλείται από χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σε ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως < 18 ετών με εντοπισμένους, μη μεταστατικούς συμπαγείς όγκους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Pedmarqsi προορίζεται αποκλειστικά για νοσοκομειακή χρήση, υπό την επίβλεψη κατάλληλα ειδικευμένου ιατρού.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση θειοθειικού νατρίου για την πρόληψη της ωτοτοξικότητας που προκαλείται από σισπλατίνη καθορίζεται με βάση το βάρος και κανονικοποιείται ως προς την επιφάνεια του σώματος σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Σωματικό βάρος	Δόση	Όγκος
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 mL/m ²
5 έως 10 kg	9,6 g/m ²	120 mL/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 mL/m ²

Συνιστάται η προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με αντιεμετικά για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ναυτίας και εμέτου (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Πρώωρα και νεογέννητα βρέφη, από τη γέννησή τους έως την ηλικία του 1 μηνός

Το θειοθειικό νάτριο αντενδείκνυται σε πρόωρα και νεογέννητα βρέφη, από τη γέννησή τους έως την ηλικία του 1 μηνός (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Λόγω της περιεκτικότητας του θειοθειικού νατρίου σε νάτριο, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για ενδοφλέβια χρήση.

Λόγω του υπερτονικού σκευάσματος, συνιστάται η χορήγηση μέσω κεντρικής φλέβας.

Μόνο για εφάπαξ χρήση.

Το θειοθειικό νάτριο χορηγείται ως έγχυση διάρκειας 15 λεπτών.

Χρόνος χορήγησης σε σχέση με τη σισπλατίνη

Ο χρόνος χορήγησης του θειοθειικού νατρίου σε σχέση με τη χημειοθεραπεία με σισπλατίνη είναι κρίσιμης σημασίας.

Εάν χορηγείται θειοθειικό νάτριο:

- Λιγότερο από 6 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της σισπλατίνης: μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της σισπλατίνης έναντι του όγκου
- Πάνω από 6 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης σισπλατίνης: ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικό για την πρόληψη της ωτοτοξικότητας

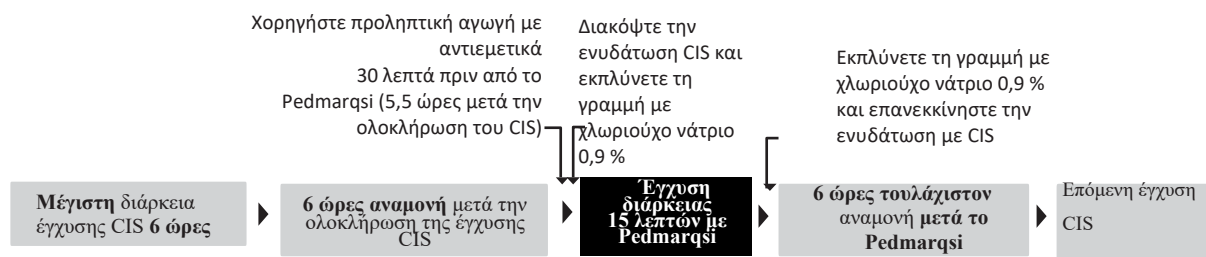
Χρησιμοποιείτε το θειοθειικό νάτριο μόνο μετά από έγχυση σισπλατίνης διάρκειας έως 6 ωρών. Μην χρησιμοποιείτε το θειοθειικό νάτριο εάν:

- Η έγχυση σισπλατίνης υπερβαίνει τις 6 ώρες, ή
- Μια επακόλουθη έγχυση σισπλατίνης έχει προγραμματιστεί εντός 6 ωρών.

Όταν η σισπλατίνη χορηγείται σε διαδοχικές ημέρες, βεβαιωθείτε ότι υπάρχει κενό τουλάχιστον 6 ωρών μετά από έγχυση θειοθειικού νατρίου πριν από τη χορήγηση μεταγενέστερης έγχυσης σισπλατίνης.

Μετά το τέλος της έγχυσης της σισπλατίνης:

- Χορηγήστε υψηλής αποτελεσματικότητας πολυπαραγοντική αντιεμετική φαρμακευτική αγωγή 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου, δηλαδή 5,5 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της σισπλατίνης
- Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διάλυμα για έγχυση έτοιμο προς χρήση
- Προετοιμάστε τα απαραίτητα mL θειοθειικού νατρίου, 80 mg/mL, σε σύριγγα ή προσθέστε σε άδειο, αποστειρωμένο σάκο έγχυσης
- Διακόψτε τα υγρά ενυδάτωσης της σισπλατίνης και εκπλύνετε τη γραμμή με χλωριούχο νάτριο 0,9 %
- Χορηγήστε θειοθειικό νάτριο σε διάστημα 15 λεπτών (6 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της σισπλατίνης)
- Εκπλύνετε τη γραμμή με χλωριούχο νάτριο 0,9 % και επανεκκινήστε την ενυδάτωση με σισπλατίνη αμέσως μετά



CIS = σισπλατίνη

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Νεογνά ηλικίας κάτω του 1 μηνός λόγω του κινδύνου υπερνατριάμιας (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες μετά από χορήγηση θειοθειικού νατρίου (βλ. παράγραφο 4.8). Στα συμπτώματα περιλαμβάνονταν εξάνθημα, ταχυκαρδία, ρίγη και δύσπνοια.

Το θειοθειικό νάτριο μπορεί να περιέχει ίχνη θειώδους νατρίου. Σπάνια, μπορεί να προκαλέσει αρκετές αντιδράσεις υπερευαισθησίας και βρογχόσπασμο. Ευαισθησία σε θειώδη παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς που πάσχουν από άσθμα παρά σε μη ασθματικούς ανθρώπους.

Τα αντισταμινικά (π.χ. διφαινυδραμίνη και στεροειδή) θα πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα για χορήγηση σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης. Σε περίπτωση που η αντίδραση είναι τέτοια ώστε ο ασθενής να συνεχίσει τη φαρμακευτική αγωγή με θειοθειικό νάτριο μετά την επόμενη χορήγηση σισπλατίνης, πρέπει να χορηγείται προληπτική αγωγή με αντισταμινικά και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά.

Διαταραχή ηλεκτρολυτών

Μια δόση 12,8 g/m² απελευθερώνει φορτίο νατρίου 162 mmol/m², μια δόση 9,6 g/m² απελευθερώνει φορτίο νατρίου 121 mmol/m² και μια δόση 6,4 g/m² απελευθερώνει φορτίο νατρίου 81 mmol/m². Το ισοζύγιο ηλεκτρολυτών και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και το θειοθειικό νάτριο δεν πρέπει να χορηγείται εάν το νάτριο στον ορό είναι > 145 mmol/λίτρο κατά την έναρξη της αγωγής, πριν από τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου εντός ενός κύκλου θεραπείας.

Ασθενείς ηλικίας < 1 μηνός έχουν λιγότερο καλά αναπτυγμένη ομοιόσταση νατρίου. Ως εκ τούτου, το θειοθειικό νάτριο αντενδείκνυται στα νεογνά (βλ. παράγραφο 4.3).

Τα επίπεδα μαγνησίου, καλίου και φωσφορικών στον ορό θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται και να χορηγείται συμπληρωματική αγωγή, εφόσον απαιτείται, καθώς ο συνδυασμός πρόσθετων υγρών και χημειοθεραπείας με βάση τη σισπλατίνη και η χορήγηση θειοθειικού νατρίου ενδέχεται να προκαλέσουν παροδικές διαταραχές στους ηλεκτρολύτες.

Ναυτία και έμετος

Με την έγχυση θειοθειικού νατρίου μπορεί να παρατηρηθεί παροδική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης και της σοβαρότητας της ναυτίας και του εμέτου, λόγω των υψηλών επιπέδων νατρίου που χορηγούνται σε σύντομο χρονικό διάστημα (βλ. παράγραφο 4.8). Επιπρόσθετα σε οποιαδήποτε

προφυλακτικά αντιεμετικά που χορηγήθηκαν πριν από τη χορήγηση της σισπλατίνης, πρέπει να χορηγούνται επιπλέον αντιεμετικά κατά τη διάρκεια των 30 λεπτών πριν από τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου. Η ναυτία και ο έμετος τείνουν να διακόπτονται αμέσως μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης θειοθειικού νατρίου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Είναι γνωστό ότι το θειοθειικό νάτριο απεκκρίνεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς (βλ. παράγραφο 5.2) και ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών του θειοθειικού νατρίου ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεδομένου ότι η χημειοθεραπεία με σισπλατίνη σχετίζεται με νεφρική τοξικότητα, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται και η φαρμακευτική αγωγή να εφαρμόζεται με προσοχή με στενή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών, εάν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) μειώνεται σε επίπεδα κάτω των 60 mL/min/1,73 m².

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,25 mg/mL βορικού οξέος ως ρυθμιστικό διάλυμα. Το βορικό οξύ μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα όταν χορηγείται χρόνια σε δόσεις άνω των 0,2 mg/kg/ημέρα. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται 6-30 φορές κατά διαστήματα σε διάστημα 6 μηνών σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με σισπλατίνη. Σε συνδυασμό με το βορικό οξύ από το πόσιμο νερό, το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 0,17-0,22 mg/kg/ημέρα, ανάλογα με την ηλικία και το μέγεθος του παιδιού.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 23 mg νατρίου ανά mL, ποσότητα που ισοδυναμεί με το 1,15% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα. Το ποσοστό αυτό ισοδυναμεί επίσης με το 1,15 - 2,1% της ασφαλούς ημερήσιας πρόσληψης νατρίου 1,1 - 2 g της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) για παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών και ισοδυναμεί με το 11,5% της ασφαλούς ημερήσιας πρόσληψης 0,2 g της EFSA για βρέφη ηλικίας 7 έως 11 μηνών. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς που λαμβάνουν ελεγχόμενη διατροφή με νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το θειοθειικό νάτριο θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 6 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης σισπλατίνης. Το θειοθειικό νάτριο δεν θα πρέπει να χορηγείται όταν η σισπλατίνη εγχύεται για διάστημα μεγαλύτερο των 6 ωρών ή εάν έχει προγραμματιστεί επακόλουθη έγχυση σισπλατίνης εντός 6 ωρών (βλ. παράγραφο 4.2). Η καθυστερημένη χορήγηση αποτρέπει την πιθανή παρεμβολή στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη έναντι του όγκου.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί περαιτέρω μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν είναι πιθανή η ύπαρξη σημαντικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, καθώς η χορήγηση θειοθειικού είναι σπάνια και πραγματοποιείται μόνο σε συνδυασμό με σισπλατίνη. Εξάλλου το θειοθειικό απομακρύνεται ταχέως εντός ωρών μετά τη χορήγηση. Το θειοθειικό νάτριο μπορεί να επάγει το CYP2B6 (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του θειοθειικού νατρίου σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσο αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα με ενδοφλέβια έγχυση θειοθειικού νατρίου (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του θειοθειικού νατρίου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το θειοθειικό νάτριο προορίζεται για χορήγηση μόνο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με σισπλατίνη. Η σισπλατίνη δεν χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο ιατρός κρίνει ότι ο κίνδυνος για έναν ασθενή είναι κλινικά δικαιολογημένος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν

σισπλατίνη προειδοποιούνται για την ανάγκη χρήσης κατάλληλης αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη, καθώς η σισπλατίνη είναι εμβρυοτοξική.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το θειοθειικό νάτριο/οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σαν προληπτικό μέτρο είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση θειοθειικού νατρίου κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Το θειοθειικό νάτριο προορίζεται για χορήγηση μόνο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με σισπλατίνη, κατά τη διάρκεια της οποίας ο θηλασμός αντενδείκνυται σε γυναίκες ασθενείς.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του θειοθειικού νατρίου στη γονιμότητα. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων της ενδοφλέβιας έγχυσης θειοθειικού νατρίου στη γονιμότητα.

Το θειοθειικό νάτριο προορίζεται για χορήγηση μόνο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με σισπλατίνη. Η φαρμακευτική αγωγή με σισπλατίνη είναι γνωστό ότι επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα.

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,25 mg/mL βορικού οξέος, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα όταν χορηγείται σε δόσεις μεγαλύτερες από 0,2 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το θειοθειικό νάτριο δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η υπερευαισθησία, η οποία παρατηρείται με συχνότητα ≥ 1 περιστατικό ανά 10 ασθενείς (11%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με συχνότητα ≥ 1 περιστατικό ανά 10 ασθενείς είναι έμετος (44%), ναυτία (23%), υπερνατριαιμία (19%), υποφωσφαταιμία (18%) και υποκαλιαιμία (21%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Ο παρακάτω Πίνακας 1 παρουσιάζεται σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA (SOC και επίπεδο προτιμώμενου όρου) και τη συχνότητα. Οι συχνότητες αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τις ακόλουθες συνθήκες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Πολύ συχνές (11%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές (21%)
	Υπερνατριαιμία	Πολύ συχνές (19%)

	Υποφωσφαταιμία	Πολύ συχνές (18%)
	Μεταβολική οξέωση	Συχνές (3%)
	Υπασβεστιαμία	Συχνές (7%)
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Συχνές (2%)
	Υπόταση	Συχνές (2%)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος	Πολύ συχνές (44%)
	Ναυτία	Πολύ συχνές (23%)

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ναυτία και έμετος

Η χορήγηση θειοθειικού νατρίου συνδέεται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και εμέτου. Η ναυτία και ο έμετος τείνουν να σταματούν αμέσως μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης θειοθειικού νατρίου (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερνατριαιμία

Μια δόση 12,8 g/m² απελευθερώνει φορτίο νατρίου 162 mmol/m², μια δόση 9,6 g/m² απελευθερώνει φορτίο νατρίου 121 mmol/m² και μια δόση 6,4 g/m² απελευθερώνει φορτίο νατρίου 81 mmol/m². Σε κλινικές μελέτες, δόσεις θειοθειικού νατρίου ισοδύναμες με αυτές είχαν ως αποτέλεσμα μια μικρή, παροδική αύξηση των επιπέδων νατρίου στον ορό, ανεξάρτητα από την ηλικία, την επιφάνεια του σώματος, το σωματικό βάρος, τη συνολική ημερήσια δόση θειοθειικού νατρίου ή τον κύκλο σισπλατίνης. Τα επίπεδα νατρίου επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα εντός 18 ωρών ή 24 ωρών μετά τη χορήγηση.

Διαταραχή ηλεκτρολυτών

Η υποφωσφαταιμία και η υποκαλιαίμια είναι πολύ συχνές μετά τη φαρμακευτική αγωγή με θειοθειικό νάτριο. Η ισορροπία των ηλεκτρολυτών και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υπερβολικές δόσεις θειοθειικού νατρίου αναμένεται να προκαλέσουν έντονη ναυτία και έμετο, καθώς και διαταραχή της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας, αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και οξέωση. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης υγρών και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με θειοθειικό νάτριο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: δεν έχει ακόμα ορισθεί, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός προστασίας από την ωτοτοξικότητα του θειοθειικού νατρίου δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει αυξημένα επίπεδα ενδογενών αντιοξειδωτικών, αναστολή του ενδοκυττάριου οξειδωτικού στρες και άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ της σισπλατίνης και της ομάδας των θειολών με θειοθειικό νάτριο για την παραγωγή ανενεργών ειδών πλατίνης.

Η ταυτόχρονη επώαση θειοθειικού νατρίου με σισπλατίνη μείωσε την *in vitro* κυτταροτοξικότητα της σισπλατίνης στα καρκινικά κύτταρα. Η καθυστέρηση της προσθήκης θειοθειικού νατρίου στις καλλιέργειες αυτές εμπόδισε την προστατευτική δράση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές φαρμακοδυναμικές πληροφορίες πέραν αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο περί μηχανισμού δράσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του θειοθειικού νατρίου (STS) στην πρόληψη της ωτοτοξικότητας που προκαλείται από τη σισπλατίνη (CIS) μελετήθηκε σε δύο πολυκεντρικές μελέτες, στις οποίες 112 παιδιατρικοί ασθενείς με διάφορους συμπαγείς τύπους όγκων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με STS μετά από κάθε χορήγηση CIS. Η ασφάλεια έχει καθιερωθεί με τη χρήση 1 έως 5 δόσεων θειοθειικού νατρίου ανά κύκλο χημειοθεραπείας, με σχήματα που ποικίλλουν από 1 δόση CIS + STS ανά κύκλο έως 5 δόσεις CIS + STS ανά κύκλο.

Μελέτη 1 - βασική μελέτη

Η μελέτη 1 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του STS στη μείωση της ωτοτοξικότητας σε παιδιά που έλαβαν χημειοθεραπεία με CIS για το σύνθητες ηπατοβλάστωμα (SR-HB). Τα παιδιά ηλικίας μεταξύ 1 μηνός και 18 ετών με ιστολογικά επιβεβαιωμένο νεοδιαγνωσθέν HB ήταν επιλέξιμα. Τα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν 1:1 προκειμένου να λάβουν STS μετά από κάθε δόση CIS (σκέλος CIS+STS) ή να λάβουν CIS ως μονοθεραπεία.

Το CIS χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 6 ωρών. Πραγματοποιήθηκαν τέσσερις κύκλοι θεραπείας με CIS πριν από τη χειρουργική επέμβαση και 2 επιπλέον κύκλοι θεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση.

Στο σκέλος CIS + STS, η ενδοφλέβια έγχυση STS χορηγήθηκε σε διάστημα 15 λεπτών, αρχής γενομένης 6 ώρες μετά την ολοκλήρωση κάθε έγχυσης CIS. Οι δόσεις STS εξαρτώνται από το βάρος του παιδιού ως ακολούθως: παιδιά > 10 kg έλαβαν ισοδύναμο με 12,8 g/m² STS, παιδιά ≥ 5 έως ≤ 10 kg έλαβαν ισοδύναμο με 9,6 g/m² STS, και παιδιά ≥ 5 kg έλαβαν ισοδύναμο με 6,4 g/m² STS.

Συνολικά καταγράφηκαν 129 παιδιά και τυχαιοποιήθηκαν 114 παιδιά στη μελέτη (61 ασθενείς στο σκέλος CIS + STS και 53 ασθενείς στο σκέλος CIS ως μονοθεραπεία). Από τους 114 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 5 ασθενείς αποσύρθηκαν πριν από τη θεραπεία: 2 ασθενείς λόγω ανάκλησης της γονικής συναίνεσης, 2 ασθενείς λόγω αναταξινόμησης ως HB υψηλού κινδύνου και 1 λόγω μη επιλεξιμότητας.

Ως απώλεια ακοής ορίστηκε η Βαθμίδα Brock ≥ 1 που μετρήθηκε με τη χρήση ακουολογικών αξιολογήσεων μετά το τέλος της φαρμακευτική αγωγής της μελέτης ή σε ηλικία τουλάχιστον 3,5 ετών όταν θα μπορούσε να προκύψει αξιόπιστο αποτέλεσμα, όποιο από τα δύο ήταν μεταγενέστερο. Το ποσοστό των παιδιών στο σκέλος CIS+STS με απώλεια ακοής σε ηλικία ≥ 3,5 ετών (20 παιδιά [35,1%]) ήταν περίπου το-ήμισυ σε σύγκριση με το σκέλος μονοθεραπείας με CIS (35 παιδιά [67,3%]) (Πίνακας 2). Αξιολογήθηκε επίσης η επιβίωση χωρίς επεισόδια και η συνολική επιβίωση.

Πίνακας 2: Περίληψη του πληθυσμού των ασθενών και απώλεια ακοής στη μελέτη 1

	CIS ως μονοθεραπεία	CIS + STS
Πληθυσμός ασθενών		
N (πρόθεση θεραπείας πληθυσμού)	52	57
Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή (min, max)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Βάρος (kg) (μέσος όρος, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (πληθυσμός που υποβλήθηκε σε θεραπεία)	56	53
Αριθμός κύκλων CIS (μέσος όρος, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Σωρευτική δόση CIS (mg/m ²) (μέση τιμή, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Σωρευτική δόση STS (g/m ²) (μέση τιμή, SD)	--	85,149 (24,390)
Ασθενείς που υπέστησαν απώλεια ακοής		
N (πρόθεση θεραπείας πληθυσμού)	52	57
Ναι, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Όχι, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)		0,521 (0,349, 0,778)
Τιμή p		<0,001

Ο κίνδυνος απώλειας ακοής ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στο σκέλος CIS + STS σε σύγκριση με το σκέλος CIS ως μονοθεραπεία, ποσοστό που αντιστοιχεί σε κλινικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο κατά 48% μετά τη φαρμακευτική αγωγή με STS.

Σε διάμεσο 4,27 ετών παρακολούθησης, η αναλογία κινδύνου μεταξύ των σκελών θεραπείας στην επιβίωση χωρίς επεισόδια (EFS) ήταν ([CIS + STS έναντι CIS ως μονοθεραπεία]: 0,96, 95% ΔΕ: 0,42, 2,23) και στη συνολική επιβίωση (OS) (λόγος κινδύνου: 0,48, 95% ΔΕ: 0,09, 2,61).

Μελέτη 2 - υποστηρικτική μελέτη

Η μελέτη 2 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του STS για την πρόληψη της απώλειας ακοής σε παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με CIS για τη θεραπεία νεοδιαγνωσθέντων όγκων των γεννητικών κυττάρων (25,6%), ηπατοβλαστώματος (5,6%), μυελοβλαστώματος (20,8%), νευροβλαστώματος (20,8%), οστεοσαρκώματος (23,2%), άτυπου τερατοειδούς/ραβδοειδούς όγκου (1,6%), καρκινώματος του χοριοειδούς πλέγματος (0,8%) και αναπλαστικού αστροκυτώματος (0,8%), ή οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια που υποβλήθηκε σε φαρμακευτική αγωγή με CIS. Το 7,5% είχε υποβληθεί προηγουμένως σε κρανιακή ακτινοβολία. Παιδιά ηλικίας 1 έτους έως 18 ετών, τα οποία επρόκειτο να λάβουν σχήμα χημειοθεραπείας που περιλάμβανε σωρευτική δόση CIS ≥ 200 mg/m², με μεμονωμένες δόσεις CIS να χορηγούνται με έγχυση διάρκειας ≤ 6 ωρών, ήταν επιλέξιμα. Τα παιδιά τυχαιοποιήθηκαν 1:1 προκειμένου να λάβουν είτε STS 6 ώρες μετά από κάθε δόση CIS (CIS+STS) είτε χημειοθεραπεία που περιλάμβανε CIS, χωρίς επακόλουθη STS (μονοθεραπεία με CIS).

Το CIS χορηγήθηκε σύμφωνα με τα ειδικά ανά νόσο πρωτόκολλα φαρμακευτικής αγωγής των θέσεων του καρκίνου που χρησιμοποιούνταν την περίοδο εκείνη. Όταν προγραμματίστηκαν πολλαπλές ημερήσιες δόσεις CIS, το πρωτόκολλο προέβλεπε καθυστέρηση τουλάχιστον 10- ωρών μεταξύ της έγχυσης STS και της έναρξης της έγχυσης CIS της επόμενης ημέρας.

Στο σκέλος CIS + STS, 10,2 g/m² STS χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών, αρχής γενομένης 6 ώρες μετά την ολοκλήρωση κάθε έγχυσης CIS. Σε παιδιά με θεραπευτικό πρωτόκολλο στο οποίο χορηγήθηκε CIS ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγήθηκε μειωμένη δόση λόγω νεαρής ηλικίας ή χαμηλού σωματικού βάρους, η οποία ήταν 341 mg/kg STS.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογική συχνότητα εμφάνισης απώλειας ακοής μεταξύ του σκέλους CIS+STS και του σκέλους CIS ως μονοθεραπεία, όπως ορίζεται από τη σύγκριση των κριτηρίων του Αμερικανικού Συλλόγου Επιστημόνων Λόγου, Γλώσσας και Ακοής (ASHA) που αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη και 4 εβδομάδες μετά τον τελικό κύκλο της σισπλατίνης. Αξιολογήθηκε επίσης η EFS, δηλ. η παρουσία ή απουσία εξέλιξης του όγκου ή η επανεμφάνιση ή ανάπτυξη επακόλουθου κακοήθους νεοπλασμάτος, καθώς και η OS.

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 131 παιδιά και τυχαιοποιήθηκαν 125 παιδιά (61 ασθενείς στο σκέλος CIS+STS και 64 ασθενείς στο σκέλος CIS ως μονοθεραπεία). Από τους 125 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, 2 ασθενείς αποσύρθηκαν πριν από τη θεραπεία: 1 ασθενής λόγω ανάκλησης της γονικής συναίνεσης, και 1 λόγω απόφασης του ερευνητή.

Στους 104 ασθενείς που είχαν υποβληθεί τόσο σε αρχική αξιολόγηση όσο και σε επαναληπτικές αξιολογήσεις ακοής διάρκειας 4 εβδομάδων, το ποσοστό των παιδιών στο σκέλος CIS+STS με απώλεια ακοής (14 ασθενείς [28,6%]) ήταν περίπου το ήμισυ του ποσοστού στο σκέλος μονοθεραπείας με CIS (31 ασθενείς [56,4%]) (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Περίληψη του πληθυσμού των ασθενών και απώλεια ακοής στη μελέτη 2

	CIS ως μονοθεραπεία	CIS + STS
Πληθυσμός ασθενών		
N (πρόθεση θεραπείας πληθυσμού)	64	61
Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή (min, max)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (πρόθεση θεραπείας πληθυσμού)	64	59
Βάρος (kg) (μέσος όρος, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (πληθυσμός ασφάλειας)	64	59
Αριθμός κύκλων CIS (μέσος όρος, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Σωρευτική δόση CIS (mg/m ²) (μέση τιμή, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Σωρευτική δόση STS (g/m ²) (μέση τιμή, SD)	--	108,23 (80,24)
Ασθενείς που υπέστησαν απώλεια ακοής		
N (πληθυσμός αποτελεσματικότητας)	55	49
Ναι, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Όχι, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Σχετικός κίνδυνος (95 % ΔΕ)		0,516 (0,318, 0,839)
Τιμή p		0,0040

Ο κίνδυνος απώλειας ακοής ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στο σκέλος CIS + STS σε σύγκριση με το σκέλος CIS ως μονοθεραπεία, ποσοστό που αντιστοιχεί σε κλινικά σημαντικό χαμηλότερο κίνδυνο κατά 48% μετά τη φαρμακευτική αγωγή με STS.

Σε διάμεσο 5,33 ετών παρακολούθησης, ο λόγος κινδύνου στην EFS μεταξύ των σκελών ήταν ([CIS + STS έναντι CIS ως μονοθεραπεία]: 1,27· 95% ΔΕ: 0,73, 2,18). Παρατηρήθηκε διαφορά στη OS (αναλογία κινδύνου: 1,79· 95% ΔΕ: 0,86, 3,72). Σε ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν με εντοπισμένη νόσο μετά την ανάλυση, η αναλογία κινδύνου μεταξύ των σκελών στην EFS ήταν (1,02, 95% ΔΕ: 0,49, 2,15 και σε OS (αναλογία κινδύνου: 1,23· 95% ΔΕ: 0,41, 3,66)).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το θειοθειικό νάτριο απορροφάται ελάχιστα μετά τη χορήγηση από στόματος και πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Στο τέλος της ενδοφλέβιας έγχυσης θειοθειικού νατρίου, τα επίπεδα θειοθειικού νατρίου στο πλάσμα μεγιστοποιούνται και στη συνέχεια μειώνονται γρήγορα, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 50 λεπτά. Η επιστροφή στα προ της δόσης επίπεδα πραγματοποιείται εντός 3 έως 6 ωρών μετά την έγχυση. Περισσότερο από το 95% της απέκκρισης θειοθειικού νατρίου στα ούρα παρατηρείται εντός των πρώτων 4 ωρών μετά τη χορήγηση. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει συσσώρευση στο πλάσμα κατά τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου επί 2 διαδοχικές ημέρες.

Σε παιδιά και ενήλικες, τα μέγιστα επίπεδα θειοθειικού νατρίου στο πλάσμα μετά από έγχυση διάρκειας 15 λεπτών με δόση ισοδύναμη με 12,8 g/m² ήταν περίπου 13 mM. Τα επίπεδα θειοθειικού στο πλάσμα μεταβάλλονται με τρόπο ανάλογο της δόσης. Η ηλικία δεν φαίνεται να επηρεάζει τα μέγιστα επίπεδα θειοθειικού νατρίου στο πλάσμα ούτε τη μετέπειτα μείωση. Ένα μοντέλο

πληθυσμιακής PK, που ενσωματώνει μεταβλητές ανάπτυξης και ωρίμανσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό, έδειξε ότι τα προβλεπόμενα επίπεδα θειοθειικού νατρίου στο τέλος της έγχυσης ήταν σταθερά στα συνιστώμενα επίπεδα δόσης για το αναφερόμενο εύρος ηλικιών και σωματικού βάρους.

Κατανομή

Το θειοθειικό νάτριο δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Το θειοθειικό νάτριο είναι ανόργανο άλας και τα θειοθειικά ανιόντα δεν διέρχονται εύκολα από τις μεμβράνες. Ως εκ τούτου, ο όγκος κατανομής φαίνεται να περιορίζεται σε μεγάλο βαθμό στους εξωκυτταρικούς χώρους και εκτιμάται σε 0,23 l/kg στους ενήλικες. Σε ζώα, έχει διαπιστωθεί ότι το θειοθειικό νάτριο κατανέμεται στον κοιλία. Η κατανομή μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού ή του πλακούντα φαίνεται απύσχα ή περιορισμένη. Το θειοθειικό άλας είναι μια ενδογενής ένωση που απαντάται συστηματικά σε όλα τα κύτταρα και τα όργανα. Τα επίπεδα ενδογενούς θειοθειικού του ορού ήταν $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ σε ενήλικες εθελοντές.

Βιομετασχηματισμός

Οι μεταβολίτες του θειοθειικού νατρίου δεν έχουν προσδιοριστεί στο πλαίσιο κλινικών μελετών. Το θειοθειικό είναι ένα ενδογενές ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού αμινοξέων που περιέχει θείο. Ο μεταβολισμός του θειοθειικού δεν σχετίζεται με τα ένζυμα CYP, μεταβολίζεται μέσω της θειοθειικής τρανσφεράσης και της δραστηριότητας της θειοθειικής αναγωγάσης σε θειώδη, τα οποία οξειδώνονται ταχέως σε θειικό.

Αποβολή

Το θειοθειικό νάτριο (θειοθειικό) απεκκρίνεται μέσω σπειραματικής διήθησης. Μετά τη χορήγηση, τα επίπεδα θειοθειικών ιόντων στα ούρα είναι υψηλά και περίπου η μισή δόση θειοθειικού νατρίου ανακτάται αμετάβλητη στα ούρα, σχεδόν όλα απεκκρινόμενα εντός των πρώτων 4 ωρών μετά τη χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση του θειοθειικού οξέος ήταν επαρκώς συγκρινόμενη με την κάθαρση της ινουλίνης ως μέτρο για τον GFR.

Η απέκκριση ενδογενώς παραγόμενου θειοθειικού στη χολή ήταν πολύ χαμηλή και δεν αυξήθηκε μετά τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες ισοζυγίου μάζας, αλλά αναμένεται ότι η μη-νεφρική κάθαρση θα οδηγήσει κυρίως σε νεφρική απέκκριση θειικών. Ένα μικρό μέρος του σουλφανικού θείου του θειοθειικού νατρίου μπορεί να αποτελέσει μέρος του ενδογενούς κυτταρικού μεταβολισμού του θείου.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, η συνολική κάθαρση του θειοθειικού νατρίου ήταν $2,04 \pm 0,72 \text{ mL/min/kg}$ (εκτός αιμοκάθαρσης) σε σύγκριση με $4,11 \pm 0,77 \text{ mL/min/kg}$ σε υγιείς εθελοντές. Η κάθαρση αυτή ήταν ουσιαστικά παρόμοια με τη μη-νεφρική κάθαρση που παρατηρήθηκε στους υγιείς εθελοντές ($1,86 \pm 0,45 \text{ mL/min/kg}$). Ελλείψει σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, είχε ως αποτέλεσμα μόνο αύξηση κατά 25 % περίπου των μέγιστων επιπέδων θειοθειικού στο πλάσμα και σχεδόν 2πλάσια αύξηση της συνολικής έκθεσης. Η συγκέντρωση θειοθειικού στο πλάσμα θεωρείται η σημαντικότερη παράμετρος που συνδέεται με την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Επιπλέον, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρείται ότι σχετίζονται με το φορτίο του νατρίου με τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου και με ταυτόχρονη διαταραχή ηλεκτρολυτών (βλ. παράγραφο 4.4). Μη κλινικές μελέτες έδειξαν ότι οι οξείες επιδράσεις ανάλογα με τη δόση σχετίζονταν με την πρόσληψη νατρίου. Το θειοθειικό νάτριο προορίζεται για χορήγηση μόνο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με σισπλατίνη. Η σισπλατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία και, ως εκ τούτου, ελλείψει χορήγησης σισπλατίνης, δεν θα ήταν δυνατή η χορήγηση θειοθειικού νατρίου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τη χρήση του θειοθειικού νατρίου σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η δραστηριότητα της θειοθειικής τρανσφεράσης/αναγωγής είναι πανταχού παρούσα, περιλαμβανομένων των ιστών όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια, το ήπαρ, οι νεφροί, το έντερο, οι μύες και ο εγκέφαλος. Ως εκ τούτου, οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική του θειοθειικού σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι πιθανώς περιορισμένες και χωρίς κλινική σημασία.

Μελέτες αλληλεπίδρασεων

Το θειοθειικό νάτριο δεν δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος. Οι χημικές ιδιότητες της θειοθειικού νατρίου, σε συνδυασμό με τις παρατηρήσεις ότι το θειοθειικό νάτριο δεν κατανέμεται εύκολα μεταξύ των φραγμών των μεμβρανών και απεκκρίνεται μέσω της σπειραματικής διήθησης, καθιστούν απίθανη την αλληλεπίδραση με τους μεμβρανικούς μεταφορείς φαρμάκων.

Μελέτες in vitro

Ενζυμα κυτοχρώματος P450

Το θειοθειικό νάτριο είναι επαγωγέας του CYP2B6 αλλά όχι του CYP1A2 ή του CYP3A4. Το θειοθειικό νάτριο δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Το θειοθειικό νάτριο δεν ήταν γονοτοξικό σε μια *in vitro* δοκιμασία βακτηριακής αντίστροφης μετάλλαξης (δοκιμασία Ames) με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση και δεν παρουσίασε κλαστογόνο δράση σε *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων) με χρήση ανθρώπινων περιφερικών λεμφοκυττάρων.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροπρόθεσμες μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της δυνητικής καρκινογένεσης του θειοθειικού νατρίου.

Υποβάθμιση της γονιμότητας

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων της ενδοφλέβιας έγχυσης θειοθειικού νατρίου στη γονιμότητα.

Τοξικότητα στην ανάπτυξη

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των κινδύνων για την ανάπτυξη με την ενδοφλέβια έγχυση θειοθειικού νατρίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βορικό οξύ

Ύδωρ για ενέσιμα

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Νατρίου υδροξειδίου (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου για προϊόν αποθηκευμένο σε ενδοφλέβιες σακούλες πολυβινυλοχλωριδίου, οξικού αιθυλενίου βινυλίου και πολυολεφίνης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τύπου I, 100 mL, διανγή γυάλινα φιαλίδια σφραγισμένα με ελαστικό πώμα από χλωριωμένο βουτύλιο και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mL διαλύματος για έγχυση.

Τα φιαλίδια παρέχονται σε χάρτινα κουτιά συσκευασίας 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ένα στείρο και έτοιμο προς χρήση διάλυμα για έγχυση.

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση και κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited
Regus House, Harcourt Centre
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's
Dublin
D02 HW77
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1734/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pedmarqsi 80 mg/ml διάλυμα για έγχυση
θειοθειικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 100 mL περιέχει 8 g θειοθειικού νατρίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: βορικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

1 φιαλίδιο
8 g/100 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση. Μόνο για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το Pedmarqsi δεν θα πρέπει να χορηγείται σε νεογνά ηλικίας κάτω του 1 μηνός.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited
Regus House, Harcourt Centre
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's
Dublin
D02 HW77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1734/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Pedmarqsi 80 mg/ml διάλυμα για έγχυση
θειοθειικό νάτριο

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 100 mL περιέχει 8 g θειοθειικού νατρίου.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: βορικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση

1 φιαλίδιο
8 g/100 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση. Μόνο για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Το Pedmarqsi δεν θα πρέπει να χορηγείται σε νεογνά ηλικίας κάτω του 1 μηνός.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited
Regus House, Harcourt Centre
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's
Dublin
D02 HW77
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1734/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Pedmarqsi 80 mg/ml διάλυμα για έγχυση θειοθειικό νάτριο

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Pedmarqsi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Pedmarqsi
3. Πώς χορηγείται το Pedmarqsi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Pedmarqsi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Pedmarqsi και ποια είναι η χρήση του

Το Pedmarqsi περιέχει τη δραστική ουσία θειοθειικό νάτριο.

Το Pedmarqsi χρησιμοποιείται για τη μείωση του κινδύνου απώλειας της ακοής από το αντικαρκινικό φάρμακο σισπλατίνη. Χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 1 μηνός έως 18 ετών που υποβάλλονται σε θεραπεία με σισπλατίνη για συμπαγείς όγκους που δεν έχουν εξαπλωθεί σε άλλες περιοχές του σώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Pedmarqsi

Μην χορηγήσετε το Pedmarqsi

εάν το παιδί είναι:

- αλλεργικό στο θειοθειικό νάτριο ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- βρέφος ηλικίας κάτω του 1 μηνός

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε σε γιατρό ή νοσοκόμο πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε Pedmarqsi εάν το παιδί:

- εμφάνισε αλλεργική αντίδραση όπως εξάνθημα, κνίδωση ή δυσκολία στην αναπνοή μετά από προηγούμενη δόση θειοθειικού νατρίου
- έχει γνωστή αλλεργία σε χημικές ουσίες που ονομάζονται θειώδη - αυτό μπορεί να σημαίνει ότι εσείς ή το παιδί είστε πιο πιθανό να έχετε αλλεργική αντίδραση στο συγκεκριμένο φάρμακο
- πάσχει από κακή νεφρική λειτουργία ή σοβαρή νεφρική νόσο
- χρειάζεται διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι λόγω άλλης ιατρικής πάθησης

Άλλα φάρμακα και Pedmarqsi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

Το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χορηγείται εάν εσείς ή το παιδί σας είστε έγκυος (ή ενδέχεται να μείνετε έγκυος) ή θηλάζετε. Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο μετά από χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και η σισπλατίνη μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Συζητήστε με το γιατρό σας εάν υπάρχει ανάγκη αντισύλληψης τόσο κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής όσο και για 6 μήνες μετά τη φαρμακευτική αγωγή.

Το Pedmarqsi περιέχει βορικό οξύ

Το φάρμακο αυτό περιέχει βορικό οξύ, το οποίο μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη γονιμότητα όταν χορηγείται χρόνια.

Το Pedmarqsi περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 23 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε mL. Το ποσοστό αυτό ισοδυναμεί με το 1-2% της ασφαλούς διατροφικής πρόσληψης νατρίου για παιδιά ηλικίας 1 έως 17 ετών και το 12% για βρέφη ηλικίας 7 έως 11 μηνών.

3. Πώς χορηγείται το Pedmarqsi

Πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε αυτό το φάρμακο, θα σας χορηγηθούν φάρμακα κατά της ναυτίας για την πρόληψη του εμέτου.

Το φάρμακο αυτό είναι διάλυμα που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη) από γιατρό ή νοσοκόμο. Αυτό γίνεται συνήθως μέσω σωλήνα που εισάγεται σε φλέβα του θώρακα, γνωστή ως κεντρική γραμμή. Η έγχυση χορηγείται σε διάστημα 15 λεπτών. Η φαρμακευτική αγωγή ξεκινά 6 ώρες μετά την ολοκλήρωση της δόσης της σισπλατίνης.

Η δόση του φαρμάκου αυτού προσδιορίζεται με βάση το μέγεθός σας (επιφάνεια σώματος) σε m^2 , το οποίο υπολογίζεται από το ύψος και το βάρος. Η συνιστώμενη δόση για όσους ζυγίζουν 10 kg ή περισσότερο είναι 12,8 g ανά m^2 . Στους ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο των 10 κιλών χορηγείται μικρότερη δόση. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση που είναι κατάλληλη για εσάς ή το παιδί σας.

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Pedmarqsi από την κανονική

Επειδή η δόση υπολογίζεται και ελέγχεται από επαγγελματίες υγείας, είναι απίθανο εσείς ή το παιδί σας να λάβετε λανθασμένη ποσότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, εσείς ή το παιδί σας μπορεί να εμφανίσετε ναυτία, έμετο, αλλαγές στα επίπεδα νατρίου, φωσφόρου ή καλίου στο αίμα, αλλαγές στην αρτηριακή πίεση ή όξινο αίμα (μεταβολική οξέωση) που μπορούν να προκαλέσουν ναυτία, έμετο, υπνηλία και δύσπνοια. Ο γιατρός σας μπορεί να χορηγήσει σε εσάς ή στο παιδί σας συμπτωματική φαρμακευτική αγωγή για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε αυτό το φάρμακο με συμπτώματα όπως δερματικό εξάνθημα, σφίξιμο στο θώρακα, συριγμό, δύσπνοια ή αίσθημα ψύχους, εσείς ή το παιδί σας θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως έναν γιατρό ή έναν νοσοκόμο.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με αυτό το φάρμακο είναι συνήθως ήπιας μορφής. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρήσετε εσείς ή το παιδί σας είναι:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Έμετος
- Μειωμένο επίπεδο φωσφορικών αλάτων ή καλίου που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις
- Αυξημένο επίπεδο νατρίου που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 100 άτομα)

- Αυξημένη ή μειωμένη αρτηριακή πίεση
- Μειωμένο επίπεδο ασβεστίου που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις
- Όξινο αίμα (μεταβολική οξέωση) που μπορεί να προκαλέσει ναυτία, έμετο, υπνηλία και δύσπνοια

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν εσείς ή το παιδί σας παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Pedmarqsi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη φιάλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Pedmarqsi

- Η δραστική ουσία είναι θειοθειικό νάτριο, σε άνυδρη μορφή.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - βορικό οξύ (0,25 mg/mL)
 - ύδωρ για ενέσιμα
 - υδροχλωρικό οξύ και νατρίου υδροξείδιο για τη ρύθμιση του pH (βλ. παράγραφο 2, το Pedmarqsi περιέχει νάτριο).

Εμφάνιση του Pedmarqsi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι διάλυμα για έγχυση.

Το φάρμακο αυτό είναι ένα διαυγές και άχρωμο στείρο διάλυμα που παρέχεται σε διαφανή γυάλινα φιαλίδια σφραγισμένα με ελαστικό πώμα και αποσπώμενο κάλυμμα αλουμινίου. Κάθε κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας
Fennec Pharmaceuticals (EU) Limited
Regus House, Harcourt Centre
Block 4 Harcourt Rd, Saint Kevin's
Dublin
D02 HW77
Ιρλανδία

Κατασκευαστής
MIAS Pharma Limited
Suite 2, Stafford House
Strand Road
Portmarnock
Co. Dublin
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

<----->

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται **μόνο σε επαγγελματίες υγείας:**

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Χρόνος χορήγησης σε σχέση με τη σισπλατίνη

Ο χρόνος χορήγησης του θειοθειικού νατρίου σε σχέση με τη χημειοθεραπεία με σισπλατίνη είναι κρίσιμης σημασίας.

Εάν χορηγείται το θειοθειικό νάτριο:

- Λιγότερο από 6 ώρες μετά τη λήξη της έγχυσης σισπλατίνης: μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της σισπλατίνης έναντι του όγκου
- Περισσότερες από 6 ώρες μετά τη λήξη της έγχυσης σισπλατίνης: ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικό στην πρόληψη της ωτοτοξικότητας.

Χρησιμοποιείτε το θειοθειικό νάτριο μόνο μετά από έγχυση σισπλατίνης διάρκειας έως 6 ωρών. Μην χρησιμοποιείτε το θειοθειικό νάτριο εάν:

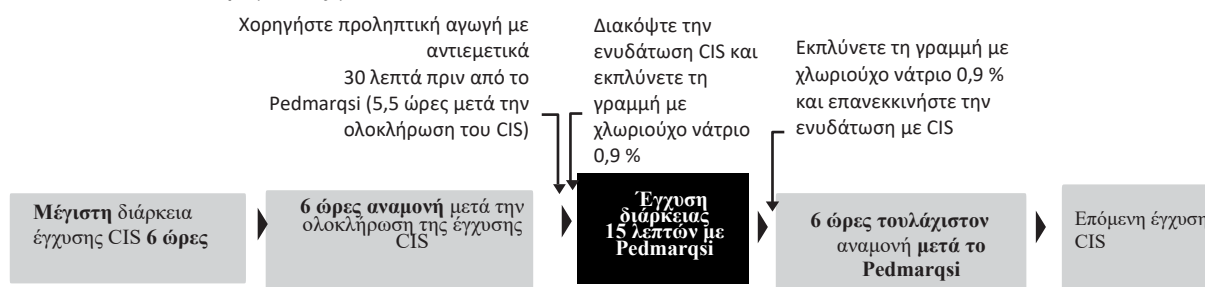
- Η έγχυση σισπλατίνης υπερβαίνει τις 6 ώρες, ή
- Μια επακόλουθη έγχυση σισπλατίνης έχει προγραμματιστεί εντός 6 ωρών.

Όταν η σισπλατίνη χορηγείται σε διαδοχικές ημέρες, βεβαιωθείτε ότι υπάρχει κενό τουλάχιστον 6 ωρών μετά από έγχυση θειοθειικού νατρίου πριν από τη χορήγηση μεταγενέστερης έγχυσης σισπλατίνης.

Μετά το τέλος της έγχυσης της σισπλατίνης:

- Χορηγήστε υψηλής αποτελεσματικότητας πολυπαραγοντική αντιεμετική φαρμακευτική αγωγή 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση θειοθειικού νατρίου, δηλαδή 5,5 ώρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης της σισπλατίνης
- Το φάρμακο αυτό είναι διάλυμα για έγχυση έτοιμο προς χρήση
- Προετοιμάστε τα απαραίτητα mL θειοθειικού νατρίου, 80 mg/mL, σε σύριγγα ή προσθέστε τα σε άδειο, αποστειρωμένο σάκο έγχυσης

- Διακόψτε τα υγρά ενυδάτωσης της σισπλατίνης και εκπλύνετε τη γραμμή με χλωριούχο νάτριο 0,9 %
- Χορηγήστε το θειοθειικό νάτριο για διάστημα 15 λεπτών (6 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης της σισπλατίνης)
- Εκπλύνετε τη γραμμή με χλωριούχο νάτριο 0,9 % και επανεκκινήστε την ενυδάτωση με σισπλατίνη αμέσως μετά



CIS = σισπλατίνη

Βλ. «Χρόνος χορήγησης σε σχέση με τη σισπλατίνη» για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον χρόνο χορήγησης του θειοθειικού νατρίου.

Το φάρμακο αυτό παρέχεται ως φιαλίδιο μίας χρήσης που περιέχει 8 g σε ποσότητα 80 mg/mL. Η συνιστώμενη δόση θειοθειικού νατρίου για την πρόληψη της ωτοτοξικότητας που προκαλείται από σισπλατίνη καθορίζεται με βάση το βάρος και κανονικοποιείται ως προς την επιφάνεια του σώματος σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα:

Σωματικό βάρος	Δόση	Όγκος
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 mL/m ²
5 έως 10 kg	9,6 g/m ²	120 mL/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 mL/m ²

Οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης

Το φάρμακο αυτό προορίζεται μόνο για μία χρήση. Τυχόν αχρησιμοποίητο υπόλοιπο του διαλύματος θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις διατάξεις των τοπικών κανονισμών.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε ελεγχόμενη θερμοκρασία δωματίου για προϊόν αποθηκευμένο σε ενδοφλέβιες σακούλες πολυβινυλοχλωριδίου, οξικού αιθυλενίου βινυλίου και πολυολεφίνης.

Από μικροβιακή άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8 °C.