

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 8 g natriumthiosulfat som et vandfrit salt.

Hver ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 80 mg natriumthiosulfat.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml infusionsvæske, opløsning, indeholder 0,25 mg borsyre og 23 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning

Infusionsvæsken, opløsning, er en klar, farveløs opløsning i det væsentlige fri for partikler og med en pH-værdi på 7,7-9,0 og en osmolalitet på 980-1 200 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Pedmarqsi er indiceret til forebyggelse af ototoksicitet forårsaget af cisplatinbaseret kemoterapi hos patienter i alderen 1 måned til < 18 år med lokaliserede, ikke-metastatiske solide tumorer.

### 4.2 Dosering og administration

Pedmarqsi er kun beregnet til hospitalsbrug under tilsyn af en behørigt kvalificeret læge.

#### Dosering

Den anbefalede dosis natriumthiosulfat til forebyggelse af cisplatininduceret ototoksicitet er baseret på vægt og normaliseret til kropsoverflade i henhold til nedenstående tabel:

Kropsvægt	Dosis	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5 til 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 ml/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 ml/m <sup>2</sup>

Antiemetisk forbehandling anbefales for at reducere forekomsten af kvalme og opkastning (se pkt. 4.4).

#### Særlige populationer

##### *Præmature og fuldbårne nyfødte børn fra fødslen til 1-månedsalderen*

Natriumthiosulfat er kontraindiceret hos præmature og fuldbårne nyfødte børn fra fødslen til 1 måned (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). På grund af natriumindholdet i natriumthiosulfat er der en øget risiko for bivirkninger hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

### Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### Administration

Til intravenøs anvendelse.

På grund af den hypertonske formulering anbefales administration gennem en central vene.

Kun til engangsbrug.

Natriumthiosulfat administreres som en infusion af 15 minutters varighed.

### Timing af administration i forhold til cisplatin

Timing af administration af natriumthiosulfat i forhold til cisplatinbaseret kemoterapi er afgørende. Hvis natriumthiosulfat administreres:

- Mindre end 6 timer efter endt infusion af cisplatin: Kan reducere effektiviteten af cisplatin mod svulsten
- Mere end 6 timer efter endt infusion af cisplatin: Er muligvis ikke effektivt med hensyn til at forhindre ototoksicitet

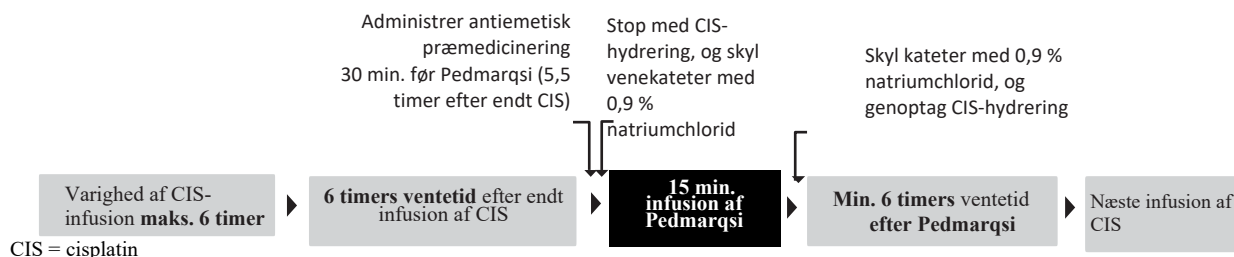
Brug kun natriumthiosulfat efter infusion af cisplatin i 6 timer eller derunder. Brug ikke natriumthiosulfat, hvis:

- Infusionen af cisplatin varer mere end 6 timer, eller
- En efterfølgende infusion af cisplatin er påtænkt inden for 6 timer

Når cisplatin administreres flere dage i træk, skal der gå mindst 6 timer efter infusion af natriumthiosulfat, før der gives en efterfølgende infusion af cisplatin.

Efter endt infusion af cisplatin:

- Giv meget effektiv intravenøs antiemetisk kombinationsbehandling 30 minutter før administration af natriumthiosulfat, dvs. 5,5 timer efter endt infusion af cisplatin
- Dette lægemiddel er en brugsklar infusionsvæske, opløsning
- Klargør den nødvendige mængde natriumthiosulfat (80 mg/ml) i en sprøjte eller en tom, steril infusionspose
- Stop med cisplatin-hydreringsvæske, og skyl venekateter med natriumchlorid 0,9 %
- Indgiv natriumthiosulfat ved infusion over 15 minutter (6 timer efter endt infusion af cisplatin)
- Skyl venekateter med natriumchlorid 0,9 %, og genoptag cisplatin-hydrering umiddelbart efter



### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Nyfødte under 1 måned pga. risikoen for hypernatriæmi (se pkt. 4.4).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Overfølsomhed

Der er indberettet hypersensitivitetsreaktioner i kliniske studier efter administration af natriumthiosulfat (se pkt. 4.8). Symptomerne omfattede udslæt, tachycardi, kulderystelser og dyspnø.

Natriumthiosulfat kan indeholde en spormængde af natriumsulfit. Det kan i sjældne tilfælde medføre forskellige overfølsomhedsreaktioner og bronkospasmer. Sulfitfølsomhed ses oftere hos astmatiske personer end hos ikke-astmatiske personer.

Antihistaminer (f.eks. diphenhydramin og steroider) bør være umiddelbart tilgængelige til administration i tilfælde af en allergisk reaktion. Hvis reaktionen er af en sådan art, at patienten skal fortsætte med natriumthiosulfat efter den næste administration af cisplatin, bør der præmedicineres med antihistaminer, og patienten bør observeres omhyggeligt.

##### Elektrolytforstyrrelse

En dosis på 12,8 g/m<sup>2</sup> giver en natriumbelastning på 162 mmol/m<sup>2</sup>, en dosis på 9,6 g/m<sup>2</sup> giver en natriumbelastning på 121 mmol/m<sup>2</sup>, og en dosis på 6,4 g/m<sup>2</sup> giver en natriumbelastning på 81 mmol/m<sup>2</sup>. Elektrolytbalancen og blodtrykket bør overvåges nøje, og natriumthiosulfat bør ikke gives, hvis serumniveauet af natrium er > 145 mmol/l ved baseline, før natriumthiosulfat administreres i løbet af en behandlingscyklus.

Patienter < 1 måned har mindre veludviklet natriumhomeostase. Natriumthiosulfat er derfor kontraindiceret hos nyfødte (se pkt. 4.3).

Serumniveauet af magnesium, kalium og fosfat bør også overvåges, og der bør om nødvendigt gives tilskud, da kombinationen af væsketilførsel i forbindelse med cisplatinbaseret kemoterapi og administration af natriumthiosulfat kan medføre forbigående elektrolytforstyrrelser.

##### Kvalme og opkastning

Der kan observeres forbigående stigninger i forekomsten og sværhedsgraden af kvalme og opkastning ved infusion af natriumthiosulfat på grund af de høje natriumniveauer administreret over en kort periode (se pkt. 4.8). Ud over profylaktisk antiemetisk behandling inden administration af cisplatin, bør der gives yderligere antiemetisk kombinationsbehandling i 30 minutter forud for administration af natriumthiosulfat. Kvalme og opkastning plejer at ophøre kort tid efter endt infusion af natriumthiosulfat.

##### Nedsat nyrefunktion

Natriumthiosulfat udskilles i væsentlig grad via nyrene (se pkt. 5.2), og risikoen for bivirkninger ved natriumthiosulfat kan være større hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da cisplatinbaseret kemoterapi er forbundet med nyretoksicitet, bør nyrefunktionen overvåges, og der bør udvises forsigtighed med tæt overvågning af elektrolytter, hvis den glomerulære filtrationshastighed falder til under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

##### Hjælpestoffer med kendt effekt

Dette lægemiddel indeholder 0,25 mg/ml borsyre som pufferopløsning. Borsyre kan påvirke fertiliteten ved kronisk administration i doser på over 0,2 mg/kg/dag. Dette lægemiddel administreres intermitterende mellem 6 og 30 gange over en periode på 6 måneder i kombination med

cisplatinbaseret kemoterapi. Sammen med borsyre fra drikkevand udgør dette 0,17-0,22 mg/kg/dag afhængigt af barnets alder og størrelse.

Dette lægemiddel indeholder 23 mg natrium pr. ml svarende til 1,15 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag på 2 g natrium for en voksen. Dette svarer også til 1,15-2,1 % af Den Europæiske Fødevarermyndighedsautoritetens (EFSA's) sikre daglige indtag på 1,1-2 g natrium for børn i alderen 1 til 17 år, hvilket svarer til 11,5 % af EFSA's sikre daglige indtag på 0,2 g for spædbørn i alderen 7 til 11 måneder. Dette skal tages i betragtning hos patienter på natriumreduceret diæt.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Natriumthiosulfat bør kun gives mindst 6 timer efter endt infusion af cisplatin. Natriumthiosulfat bør ikke gives i tilfælde af mere end 6 timers infusion af cisplatin, eller hvis en efterfølgende infusion af cisplatin er påtænkt inden for 6 timer (se pkt. 4.2). Den forskudte administration forhindrer potentiel interferens med effektiviteten af cisplatinbaseret kemoterapi mod tumoren.

Der er ikke udført andre interaktionsstudier. Relevante farmakokinetiske interaktioner er usandsynlige, da thiosulfat administreres sjældent og kun sammen med cisplatin, og thiosulfat elimineres hurtigt inden for få timer efter administration. Natriumthiosulfat inducerer potentielt CYP2B6 (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger ingen eller kun begrænsede data om brugen af natriumthiosulfat hos gravide kvinder. Dyreforsøg er utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet ved intravenøs infusion af natriumthiosulfat (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsregel anbefales det at undgå brug af natriumthiosulfat under graviditet.

Natriumthiosulfat er kun beregnet til administration sammen med cisplatinbaseret kemoterapi. Cisplatin anvendes ikke under graviditet, medmindre lægen finder, at risikoen hos den enkelte patient er klinisk begrundet. Patienter, der får cisplatin, oplyses om nødvendigheden af at benytte passende prævention under behandlingen og i 6 måneder efter behandling med cisplatin, da cisplatin er embryotoksisk og føtotoksisk.

##### Amning

Det vides ikke, om natriumthiosulfat/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Som forsigtighedsregel anbefales det at undgå brug af natriumthiosulfat under amning.

Natriumthiosulfat er kun beregnet til administration sammen med cisplatinbaseret kemoterapi, under hvilken amning er kontraindiceret hos kvindelige patienter.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om virkningerne af natriumthiosulfat på fertiliteten. Der foreligger ikke tilstrækkelig information fra dyrestudier til at vurdere virkningerne af intravenøs infusion af natriumthiosulfat på fertiliteten.

Natriumthiosulfat er kun beregnet til administration sammen med cisplatinbaseret kemoterapi. Behandling med cisplatin vides at indvirke negativt på fertiliteten.

Dette lægemiddel indeholder 0,25 mg/ml borsyre, som kan påvirke fertiliteten ved kronisk administration i doser på over 0,2 mg/kg/dag (se pkt. 4.4).

#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Natriumthiosulfat har ingen eller kun ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Den alvorligste bivirkning er overfølsomhed, som ses med en hyppighed på  $\geq 1$  tilfælde pr. 10 patienter (11 %) (se pkt. 4.4).

De hyppigst indberettede bivirkninger med en hyppighed på  $\geq 1$  tilfælde pr. 10 patienter er opkastning (44 %), kvalme (23 %), hypernatriæmi (19 %), hypofosfatæmi (18 %) og hypokaliæmi (21 %).

##### Tabel over bivirkninger

Nedenstående tabel 1 er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse (SOC og foretrukken term) og hyppighed. Hyppigheden er vurderet efter følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering fremstilles bivirkningerne efter aftagende alvorlighed.

**Tabel 1. Bivirkninger**

Systemorganklasse	Uønsket virkning	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed	Meget almindelig (11 %)
Metabolisme og ernæring	Hypokaliæmi	Meget almindelig (21 %)
	Hypernatriæmi	Meget almindelig (19 %)
	Hypofosfatæmi	Meget almindelig (18 %)
	Metabolisk acidose	Almindelig (3 %)
	Hypocalcæmi	Almindelig (7 %)
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Almindelig (2 %)
	Hypotension	Almindelig (2 %)
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Meget almindelig (44 %)
	Kvalme	Meget almindelig (23 %)

##### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

###### *Kvalme og opkastning*

Administration af natriumthiosulfat er forbundet med en høj forekomst af kvalme og opkastning. Denne kvalme og opkastning plejer at ophøre kort tid efter endt infusion af natriumthiosulfat (se pkt. 4.4).

###### *Hypernatriæmi*

En dosis på  $12,8\text{ g/m}^2$  giver en natriumbelastning på  $162\text{ mmol/m}^2$ , en dosis på  $9,6\text{ g/m}^2$  giver en natriumbelastning på  $121\text{ mmol/m}^2$ , og en dosis på  $6,4\text{ g/m}^2$  giver en natriumbelastning på  $81\text{ mmol/m}^2$ . I kliniske studier resulterede doser af natriumthiosulfat svarende til disse i en lille, forbigående stigning i serumniveauet af natrium, uafhængigt af alder, kropsoverflade, kropsvægt, samlet daglig dosis natriumthiosulfat eller cisplatinacyklus. Natriumniveauet vender tilbage til baseline 18 timer eller 24 timer efter administration.

###### *Elektrolytforstyrrelse*

Hypofosfatæmi og hypokaliæmi er meget almindelige efter behandling med natriumthiosulfat. Elektrolytbalancen og blodtrykket bør overvåges nøje (se pkt. 4.4).

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Store doser natriumthiosulfat kan forventes at medføre svær kvalme og opkastning samt elektrolytforstyrrelser, ændringer i blodtryk, og acidose. Behandling af en overdosis bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger, herunder administration af væsker og observation af patientens kliniske status. Der er ingen specifik antidot mod overdosering med natriumthiosulfat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: endnu ikke tildelt, ATC-kode: endnu ikke tildelt

#### Virkningsmekanisme

Mekanismen, hvorved natriumthiosulfat beskytter mod ototoksicitet, er ikke fuldstændig kortlagt, men den kan være forbundet med stigende niveauer af endogene antioxidanter, hæmning af intracellulær oxidativ stress og direkte interaktion mellem cisplatin og thiolgruppen i natriumthiosulfat for at producere inaktive platinarter.

Samtidig inkubation af natriumthiosulfat med cisplatin reducerede *in vitro*-cytotoksiciteten af cisplatin over for tumorceller; en forsinket tilsætning af natriumthiosulfat til disse kulturer hæmmede den beskyttende virkning.

#### Farmakodynamisk virkning

Der foreligger ingen klinisk farmakodynamisk information ud over den, der er angivet i punktet "Virkningsmekanisme".

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af natriumthiosulfat (STS) med hensyn til at forebygge cisplatininduceret ototoksicitet blev undersøgt i to studier på flere centre, hvor 112 pædiatriske patienter med forskellige typer af faste tumorer blev behandlet med STS efter hver administration af cisplatin (CIS). Sikkerheden er blevet fastslået ved brug af 1 til 5 doser natriumthiosulfat pr. kemoterapicyklus, hvor behandlingerne varierer fra 1 dosis CIS+STS pr. cyklus til 5 doser CIS+STS pr. cyklus.

#### *Studie 1 – pivotalt studie*

Studie 1 var et randomiseret, kontrolleret, ikke-blindet studie på flere centre, der skulle vurdere virkningen af og sikkerheden ved STS med hensyn til at reducere ototoksicitet hos børn, der fik CIS-baseret kemoterapi mod hepatoblastom med standardrisiko. Børn mellem 1 måned og 18 år med histologisk bekræftet nydiagnosticeret hepatoblastom var egnede til behandling. Børnene blev randomiseret i forholdet 1:1 med henblik på at få STS efter hver CIS-dosis (CIS+STS-arm) eller med henblik på at få CIS alene.

CIS blev administreret som en 6-timers intravenøs infusion. Fire CIS-behandlingsrækker blev givet før operationen, og 2 ekstra behandlingsrækker blev givet efter operationen.

I CIS+STS-armen blev intravenøs infusion af natriumthiosulfat administreret over 15 minutter, 6 timer efter hver endt CIS-infusion. Doserne af STS afhæng af barnets vægt som følger: børn > 10 kg fik en dosis svarende til 12,8 g/m<sup>2</sup> STS, børn ≥ 5 til ≤ 10 kg fik en dosis svarende til 9,6 g/m<sup>2</sup> STS, og børn < 5 kg fik en dosis svarende til 6,4 g/m<sup>2</sup> STS.

I alt 129 børn blev registreret, og 114 børn blev randomiseret i studiet (61 patienter i CIS+STS-armen og 53 patienter i CIS alene-armen). Af de 114 randomiserede patienter faldt 5 fra inden behandlingen: 2 patienter på grund af tilbagetrækning af forældrenes samtykke, 2 på grund af omklassificering som hepatoblastom med høj risiko og 1 på grund af ikke-egnethed.

Høretab blev defineret som en Brock-grad ≥ 1, målt ved audiologiske evalueringer efter endt behandling under studiet eller i en alder af mindst 3,5 år, hvor der kunne opnås et pålideligt resultat, alt efter hvilket er senest. Andelen af børn i CIS+STS-armen med høretab i alderen ≥ 3,5 år (20 børn [35,1 %]) var ca. halvdelen sammenlignet med CIS alene-armen (35 børn [67,3 %]) (tabel 2). Hændelsesfri overlevelse og samlet overlevelse blev også evalueret.

**Tabel 2: Resumé af patientpopulation og høretab i studie 1**

	CIS alene	CIS+STS
<b>Patientpopulation</b>		
N (intent-to-treat-population)	52	57
Alder (år), gennemsnit (min., maks.)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Vægt (kg) (gennemsnit, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (behandlet population)	56	53
Antal CIS-cykler (gennemsnit, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulativ CIS-dosis (mg/m <sup>2</sup> ) (gennemsnit, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulativ STS-dosis (g/m <sup>2</sup> ) (gennemsnit, SD)	--	85,149 (24,390)
<b>Patienter, der oplevede høretab</b>		
N (intent-to-treat-population)	52	57
Ja, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nej, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relativ risiko (95 % KI)		0,521 (0,349, 0,778)
p-værdi		<0,001

Risikoen for høretab var statistisk signifikant lavere i CIS+STS-armen end i CIS alene-armen, hvilket svarer til en klinisk meningsfuld 48 % lavere risiko efter STS-behandling.

Ved opfølgning efter gennemsnitligt 4,27 år var risikoforholdet mellem behandlingsarmene med hensyn til hændelsesfri overlevelse ([CIS+STS vs. CIS alene]: 0,96; 95 % KI: 0,42, 2,23) og samlet overlevelse (hazard ratio: 0,48; 95 % KI: 0,09, 2,61).

#### *Studie 2 – supplerende studie*

Studie 2 var et randomiseret, kontrolleret, ikke-blindet studie på flere centre, der skulle vurdere virkningen af og sikkerheden ved STS med hensyn til at forebygge høretab hos børn, der fik CIS-kemoterapi til behandling af nydiagnosticeret kimcelletumor (25,6 %), hepatoblastom (5,6 %), medulloblastom (20,8 %), neuroblastom (20,8 %), osteosarkom (23,2 %), atypisk teratoid/rhabdoid tumor (1,6 %), karcinom i plexus chorioideus (0,8 %) og anaplastisk astrocytom (0,8 %) eller enhver anden malignitet behandlet med CIS; 7,5 % havde tidligere gennemgået kranial stråling. Børn mellem 1 år og 18 år, som skulle gennemgå et kemoterapiforløb med en kumulativ CIS-dosis på ≥ 200 mg/m<sup>2</sup>, hvor individuelle CIS-doser skulle gives ved infusion over ≤ 6 timer, var egnede. Børn blev randomiseret i forholdet 1:1 med henblik på enten at få STS 6 timer efter hver CIS-dosis (CIS+STS) eller kemoterapi, der omfattede CIS, uden efterfølgende STS (CIS alene).

CIS blev administreret i henhold til de sygdomsspecifikke kræftbehandlingsprotokoller, der var gældende på centrene på det pågældende tidspunkt. Når der var planlagt flere daglige doser af CIS, foreskrev protokollen mindst 10 timers ophold mellem hver STS-infusion og påbegyndelsen af næste dags CIS-infusion.



I CIS+STS-armen blev 10,2 g/m<sup>2</sup> STS administreret ved intravenøs infusion over 15 minutter, 6 timer efter hver endt CIS-infusion. Der blev medtaget en dosisreduktion på 341 mg/kg STS for børn, hvis behandlingsprotokol foreskrev CIS pr. kg på grund af ung alder eller lav kropsvægt.

Det primære endepunkt var den proportionale forekomst af høretab mellem CIS+STS-armen og CIS alene-armen, som defineret ved sammenligning af kriterier fastsat af American Speech-language-Hearing Association (ASHA) vurderet ved baseline og 4 uger efter sidste behandling med cisplatin. Hændelsesfri overlevelse, dvs. tilstedeværelse eller fravær af tumorprogression eller tilbagefald eller udvikling af efterfølgende malign neoplasme, og samlet overlevelse blev også evalueret.

I alt 131 børn blev registreret, og 125 børn blev randomiseret i studiet (61 patienter i CIS+STS-armen og 64 patienter i CIS alene-armen). Af de 125 randomiserede patienter faldt 2 fra inden behandlingen: 1 patient på grund af tilbagetrækning af forældrenes samtykke og 1 efter investigators beslutning.

Hos de 104 patienter, der fik foretaget både en vurdering af deres hørelse ved baseline og en opfølgende vurdering af deres hørelse efter 4 uger, var andelen af børn i CIS+STS-armen med høretab (14 patienter [28,6 %]) ca. det halve af andelen i CIS alene-gruppen (31 patienter [56,4 %]) (tabel 3).

**Tabel 3: Oversigt over patientpopulation og høretab i studie 2**

	CIS alene	CIS+STS
<b>Patientpopulation</b>		
N (intent-to-treat-population)	64	61
Alder (år), gennemsnit (min., maks.)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (intent-to-treat-population)	64	59
Vægt (kg) (gennemsnit, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (sikkerhedspopulation)	64	59
Antal CIS-cykletter (gennemsnit, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulativ CIS-dosis (mg/m <sup>2</sup> ) (gennemsnit, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulativ STS-dosis (g/m <sup>2</sup> ) (gennemsnit, SD)	--	108,23 (80,24)
<b>Patienter, der oplevede høretab</b>		
N (effektpopulation)	55	49
Ja, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nej, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relativ risiko (95 % KI)		0,516 (0,318, 0,839)
p-værdi		0,0040

Risikoen for høretab var statistisk signifikant lavere i CIS+STS-armen end i CIS alene-armen, hvilket svarer til en klinisk meningsfuld 48 % lavere risiko efter STS-behandling.

Ved opfølgning efter gennemsnitligt 5,33 år var risikoforholdet med hensyn til hændelsesfri overlevelse mellem grupperne ([CIS+STS vs. CIS alene]: 1,27; 95 % KI: 0,73, 2,18). Der blev observeret en forskel i samlet overlevelse (hazard ratio: 1,79; 95 % KI: 0,86, 3,72). Hos patienter efterfølgende kategoriseret som havende lokaliseret sygdom var hazard ratio mellem armene med hensyn til hændelsesfri overlevelse (1,02; 95 % KI: 0,49, 2,15 og i samlet overlevelse (hazard ratio: 1,23; 95 % KI: 0,41, 3,66)).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Natriumthiosulfat absorberes dårligt ved oral administration og skal administreres intravenøst. Efter endt intravenøs infusion af natriumthiosulfat er plasmaniveauet af natriumthiosulfat maksimalt og falder derefter hurtigt, idet den endelige eliminationshalveringstid er på ca. 50 minutter. Tilbagevenden til niveauet før dosisindgivelse indtræffer inden for 3 til 6 timer efter infusionen. Mere end 95 % af natriumthiosulfatet udskilles i urinen inden for de første 4 timer efter administration. Der er derfor ingen plasmaakkumulering, når natriumthiosulfat administreres 2 dage i træk.

Hos børn og voksne var det maksimale plasmaniveau af natriumthiosulfat efter 15 minutters infusion af en dosis svarende til 12,8 g/m<sup>2</sup> ca. 13 mM. Plasmaniveauet af thiosulfat ændrer sig dosisproportionalt. Alder syntes ikke at påvirke det maksimale plasmaniveau af natriumthiosulfat eller det efterfølgende fald. En populationsfarmakokinetisk model omfattende vækst- og modningsvariable for den pædiatriske population, viste, at de forventede plasmaniveauer af natriumthiosulfat efter endt infusion var konsistente på tværs af de anbefalede dosisniveauer for de angivne alders- og kropsvægtintervaller.

### Fordeling

Natriumthiosulfat bindes ikke til humane plasmaproteiner. Natriumthiosulfat er et uorganisk salt, og thiosulfatanioner krydser ikke let membraner. Fordelingsvolumenet synes således stort set at være begrænset til ekstracellulære rum og anslås til 0,23 l/kg hos voksne. Hos dyr er det påvist, at natriumthiosulfat fordeler sig til cochlea. Fordeling på tværs af blod-hjerne-barrieren eller placenta synes fraværende eller begrænset. Thiosulfat er en endogen forbindelse, som er allestedsnærværende i alle celler og organer. Endogene serumniveauer af thiosulfat var  $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$  hos voksne frivillige.

### Biotransformation

Metabolitter af natriumthiosulfat er ikke konstateret i forbindelse med de kliniske studier. Thiosulfat er et endogent mellemprodukt ved metaboliseringen af svovlholdige aminosyrer. Metaboliseringen af thiosulfat involverer ikke CYP-enzym; det metaboliseres gennem thiosulfat-svovl-transferase og thiosulfatreduktase til sulfit, som hurtigt oxideres til sulfat.

### Elimination

Natriumthiosulfat (thiosulfat) udskilles ved glomerulær filtration. Efter administration er thiosulfatniveauet i urinen højt; ca. halvdelen af natriumthiosulfatdosen opsamles uændret i urinen, og næsten hele dosen udskilles inden for de første 4 timer efter administration. Renal clearance af thiosulfat svarede til inulin-clearance som et mål for glomerulær filtrationshastighed.

Udskillelsen af endogent produceret thiosulfat i galden var meget lav og steg ikke efter administration af natriumthiosulfat. Der er ikke udført massebalanceforsøg, men det forventes, at ikke-renal clearance hovedsageligt vil resultere i renal udskillelse af sulfater. En lille del af det sulfane svovl i natriumthiosulfat kan blive en del af den endogene cellulære svovlmetabolisme.

### Nedsat nyrefunktion

Hos hæmodialysepatienter var den totale clearance af natriumthiosulfat  $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$  (uden dialyse) sammenlignet med  $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$  hos raske frivillige. Denne clearance svarede i det væsentlige til den ikke-renale clearance, der blev observeret hos de raske forsøgspersoner ( $1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$ ). I mangel af glomerulær filtration hos hæmodialysepatienter medførte dette kun en stigning på ca. 25 % i de maksimale plasmaniveauer af thiosulfat og en næsten dobbelt stigning i samlet eksponering. Plasmaniveauet af thiosulfat anses for at være den vigtigste parameter forbundet med produktets effektivitet. Desuden anses de hyppigste bivirkninger for at være relateret til natriumbelastningen ved administration af natriumthiosulfat og samtidige elektrolytforstyrrelser (se

pkt. 4.4). Ikke-kliniske studier viste, at dosisbegrænsende akutte virkninger var relateret til natriumindtaget. Natriumthiosulfat er kun beregnet til administration sammen med cisplatinbaseret kemoterapi. Cisplatin er kontraindiceret hos patienter med eksisterende nedsat nyrefunktion, og ved ikke-administration af cisplatin ville natriumthiosulfat derfor ikke blive administreret.

#### Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen information om brug af natriumthiosulfat hos patienter med nedsat leverfunktion. Thiosulfat-svovl-transferase/-reduktase er dog allestedsnærværende, herunder i væv som røde blodlegemer, lever, nyrer, tarm, muskler og hjerne. Ændringerne i farmakokinetikken af thiosulfat hos patienter med nedsat leverfunktion er derfor sandsynligvis begrænsede og uden klinisk betydning.

#### Interaktionsstudier

Natriumthiosulfat bindes ikke til humane plasmaproteiner. De kemiske egenskaber for natriumthiosulfat samt observationer af, at natriumthiosulfat ikke let fordeles på tværs af membranbarriererne, og at det udskilles ved glomerulær filtration, gør en interaktion med membranlægemiddeltransportører usandsynlig.

#### *In vitro-studier*

##### Cytokrom P450-enzym

Natriumthiosulfat er en inducer af CYP2B6, men ikke af CYP1A2 eller CYP3A4. Natriumthiosulfat er ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 ved klinisk relevante koncentrationer.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Genotoksicitet

Natriumthiosulfat var ikke genotoksisk i en bakteriel *in vitro*-tilbage mutationstest (Ames-test) med eller uden metabolisk aktivering og var ikke klastogent i en *in vitro*-test af pattedyrceller (søsterkromatidudveksling) ved brug af humane perifere lymfocytter.

#### Karcinogenicitet

Der er ikke udført langtidsstudier hos dyr til vurdering af den potentielle karcinogenicitet af natriumthiosulfat.

#### Nedsat fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelig information fra dyrestudier til at vurdere virkningerne af intravenøs infusion af natriumthiosulfat på fertiliteten.

#### Udviklingstoksicitet

Der foreligger ikke tilstrækkelig information fra dyrestudier til at vurdere udviklingsmæssige risici ved intravenøs infusion af natriumthiosulfat.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Borsyre

Vand til injektionsvæsker

Saltsyre (til pH-justering)  
Natriumhydroxid (til pH-justering)

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes umiddelbart efter åbning. Hvis lægemidlet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C-8°C.

Kemisk og fysisk stabilitet i brug er påvist i 24 timer ved kontrolleret stuetemperatur for lægemidler i poser af polyvinylchlorid, ethylvinylacetat og polyolefin.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Vedrørende opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I-hætteglas, 100 ml, af klart glas forseget med en chlorobutylgummiprop og en afrivelig aluminiumshætte. Hvert hætteglas indeholder 100 ml infusionsvæske, opløsning.

Hætteglassene leveres i æsker med individuelle hætteglaspakninger.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Dette lægemiddel er en steril og brugsklar infusionsvæske, opløsning.

Hvert hætteglas er beregnet til engangsbrug. Eventuel ikke anvendt opløsning skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1734/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal indsende den første PSUR for dette præparat senest 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
natriumthiosulfat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 8 g natriumthiosulfat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: borsyre, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas  
8 g/100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse. Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Pedmarqsi bør ikke anvendes hos nyfødte under 1 måned.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1734/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvæske, opløsning  
natriumthiosulfat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 100 ml indeholder 8 g natriumthiosulfat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer: borsyre, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid  
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas  
8 g/100 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse. Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Pedmarqsi bør ikke anvendes hos nyfødte under 1 måned.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1734/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvæske, opløsning natriumthiosulfat

**Læs hele denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du/I vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [indlaegsseddel.dk](http://indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Pedmarqsi
3. Sådan gives Pedmarqsi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Pedmarqsi indeholder det aktive stof natriumthiosulfat.

Pedmarqsi anvendes til at nedbringe risikoen for høretab forårsaget af kræftlægemidlet cisplatin. Det gives til børn og unge i alderen 1 måned til 18 år, som behandles med cisplatin for solide tumorer, der ikke har spredt sig til andre dele af kroppen.

#### 2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Pedmarqsi

##### Giv ikke Pedmarqsi

hvis barnet er:

- allergisk over for natriumthiosulfat eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)
- under 1 måned gammelt

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du eller dit barn får Pedmarqsi, hvis barnet:

- har haft en allergisk reaktion, f.eks. udslæt, nældefeber eller vejrtrækningsbesvær efter en tidligere dosis natriumthiosulfat
- har en kendt allergi over for kemiske stoffer kaldet sulfitter – det kan betyde, at du eller barnet har større risiko for at få en allergisk reaktion over for dette lægemiddel
- har dårlig nyrefunktion eller alvorlig nyresygdom
- har brug for en saltfattig diæt på grund af en anden medicinsk tilstand

##### Brug af andre lægemidler sammen med Pedmarqsi

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

### **Graviditet og amning**

Dette lægemiddel bør ikke gives, hvis du eller dit barn er gravid (eller kan være gravid) eller ammer. Dette lægemiddel gives kun efter cisplatinbaseret kemoterapi, og cisplatin kan skade fosteret. Tal med lægen om, hvorvidt der er behov for prævention, både under behandlingen og i 6 måneder efter behandlingen.

### **Pedmarqsi indeholder borsyre**

Dette lægemiddel indeholder borsyre, som kan nedsætte frugtbarheden, når det gives i længere tid.

### **Pedmarqsi indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder 23 mg natrium (hovedbestanddelen i køkken-/bordsalt) pr. ml. Dette svarer til 1-2 % af det sikre indtag af natrium via kosten for børn i alderen 1 til 17 år og 12 % for spædbørn i alderen 7 til 11 måneder.

## **3. Sådan gives Pedmarqsi**

Før du eller dit barn vil få dette lægemiddel, skal du/han/hun behandles med lægemidler, der forhindrer opkastning.

Dette lægemiddel er en opløsning, der gives som infusion (drop) i en vene, af en læge eller sygeplejerske. Dette sker normalt via et rør, der anbringes i en vene i brystkassen, kendt som et centralt venekateter. Infusionen gives over 15 minutter. Behandlingen indledes 6 timer efter endt dosering af cisplatin.

Dosen af dette lægemiddel fastlægges ud fra din størrelse (kropsoverflade) i m<sup>2</sup>, beregnet ud fra højde og vægt. Den anbefalede dosis til personer, der vejer 10 kg eller derover, er 12,8 g pr. m<sup>2</sup>; til personer under 10 kg gives lavere doser. Lægen vil fastsætte den dosis, der passer til dig eller dit barn.

### **Hvis du eller dit barn har fået for meget Pedmarqsi**

Da dosen fastlægges og kontrolleres af sundhedspersonale, er det usandsynligt, at du eller dit barn vil få den forkerte dosis. I tilfælde af overdosering kan du eller dit barn opleve kvalme, opkastning, ændringer i indholdet af natrium, fosfat eller kalium i blodet, ændringer i blodtrykket, eller surt blod (metabolisk acidose), som kan give kvalme, opkastning, træthed og åndedrætsbesvær. Lægen kan give dig eller dit barn symptomundertrykkende behandling for disse bivirkninger.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget ved brugen af dette lægemiddel, du/I er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

Hvis du eller dit barn får en alvorlig allergisk reaktion over for dette lægemiddel med symptomer som hududslæt, trykken for brystet, hivende vejrtrækning, åndenød eller kuldefornemmelse, skal du/I straks fortælle det til lægen eller sygeplejersken.

### **Andre bivirkninger**

De øvrige bivirkninger ved dette lægemiddel er sædvanligvis lette. De bivirkninger, du eller dit barn kan opleve, er:

### **Meget almindelige** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- Kvalme
- Opkastning



- Reduceret indhold af fosfat eller kalium konstateret ved blodprøver
- Forhøjet natriumindhold konstateret ved blodprøver

**Almindelige** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 100 personer)

- Forhøjet eller mindsket blodtryk
- Nedsat calciumindhold konstateret ved blodprøver
- Surt blod (metabolisk acidose), der kan give kvalme, opkastning, dødsghed og åndenød

### **Indberetning af bivirkninger**

Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn får bivirkninger. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Dette vil være med til at skåne miljøet.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Pedmarqsi indeholder:**

- Aktivt stof: natriumthiosulfat i vandfri form.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - borsyre (0,25 mg/ml)
  - vand til injektionsvæsker
  - saltsyre og natriumhydroxid til justering af pH (se pkt. 2, Pedmarqsi indeholder natrium).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Dette lægemiddel er en infusionsvæske, opløsning.

Dette lægemiddel er en klar og farveløs steril opløsning, der leveres i klare hætteglas forseget med gummiprop og aluminiumshætte. Hver æske indeholder ét hætteglas.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**  
MIAS Pharma Limited  
Suite 2, Stafford House  
Strand Road  
Portmarnock  
Co. Dublin  
Irland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

<----->

Nedenstående oplysninger er **kun til sundhedspersoner**:

### **Dosering og administration**

#### *Timing af administration i forhold til cisplatin*

Timing af administration af natriumthiosulfat i forhold til cisplatinbaseret kemoterapi er afgørende. Hvis natriumthiosulfat administreres:

- Mindre end 6 timer efter endt infusion af cisplatin: Kan reducere effektiviteten af cisplatin mod tumoren
- Mere end 6 timer efter endt infusion af cisplatin: Er muligvis ikke effektivt med hensyn til at forhindre ototoksicitet.

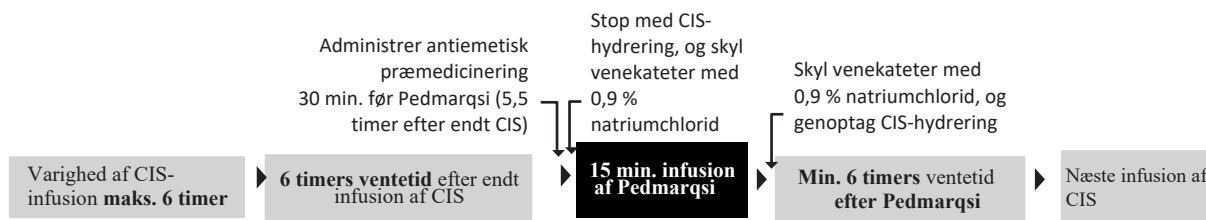
Brug kun natriumthiosulfat efter infusion af cisplatin i 6 timer eller derunder. Brug ikke natriumthiosulfat, hvis:

- Infusionen af cisplatin varer mere end 6 timer, eller
- En efterfølgende infusion af cisplatin er påtænkt inden for 6 timer.

Når cisplatin administreres flere dage i træk, skal der gå mindst 6 timer efter infusion af natriumthiosulfat, før der gives en efterfølgende infusion af cisplatin.

Efter endt infusion af cisplatin:

- Giv meget effektiv intravenøs antiemetisk kombinationsbehandling 30 minutter før administration af natriumthiosulfat, dvs. 5,5 timer efter endt infusion af cisplatin
- Dette lægemiddel er en brugsklar infusionsvæske, opløsning
- Klargør den nødvendige mængde natriumthiosulfat (80 mg/ml) i en sprøjte eller en tom, steril infusionspose
- Stop med cisplatin-hydreringsvæske, og skyl venekateter med natriumchlorid 0,9 %
- Indgiv natriumthiosulfat ved infusion over 15 minutter (6 timer efter endt infusion af cisplatin)
- Skyl venekateter med natriumchlorid 0,9 %, og genoptag cisplatin-hydrering umiddelbart efter



CIS = cisplatin

Se "*Timing af administration i forhold til cisplatin*" for vigtig information om det rigtige tidspunkt for administration af natriumthiosulfat.

Dette lægemiddel leveres som et engangshætteglas, der indeholder 8 g som 80 mg/ml. Den anbefalede dosis natriumthiosulfat til forebyggelse af cisplatininduceret ototoksicitet er baseret på vægt og normaliseret til kropsoverflade i henhold til nedenstående tabel:

Kropsvægt	Dosis	Volumen
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 ml/m <sup>2</sup>
5 til 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 ml/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 ml/m <sup>2</sup>

### Anvisninger for anvendelse, håndtering og bortskaffelse

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug. Eventuel ikke anvendt opløsning skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer.

Kemisk og fysisk stabilitet i brug er påvist i 24 timer ved kontrolleret stuetemperatur for lægemidler i poser af polyvinylchlorid, ethylenvinylacetat og polyolefin.

Fra et mikrobielt synspunkt bør lægemidlet anvendes umiddelbart efter åbning. Hvis lægemidlet ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8°C.