

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pedmarqsi 80 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 8 g natriumtiosulfaattia vedettömänä suolana.

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 80 mg natriumtiosulfaattia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 0,25 mg boorihappoa ja 23 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Infuusioneste on kirkas, väritön liuos, jossa ei ole juurikaan hiukkasia. Sen pH on 7,7–9,0 ja osmolaliteetti 980–1200 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pedmarqsi on tarkoitettu sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon aiheuttaman ototoksisuuden ehkäisyyn potilailla, joiden ikä on yhden kuukauden ja 18 vuoden välillä ja joilla on paikallisia metastasoitumattomia kiinteitä tuumoreita.

4.2 Annostus ja antotapa

Pedmarqsi on tarkoitettu vain sairaalakäyttöön asianmukaisen koulutuksen saaneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Sisplatiinin aiheuttaman ototoksisuuden ehkäisyyn suositeltu natriumtiosulfaattiannos perustuu painoon ja suhteutetaan kehon pinta-alaan seuraavan taulukon mukaisesti:

Taulukko 1. Suositeltu natriumtiosulfaattiannos laskimonsisäistä infuusiota varten

Ruumiinpaino	Annos	Tilavuus
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5–10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Natriumtiosulfaatti on annettava 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona 6 tuntia jokaisen sisplatiinin annon päättymisen jälkeen, kun sisplatiinia infusoidaan enintään 6 tuntia (ks. kohta Antotapa).

Esilääkitystä pahoinvointia estävällä lääkkeellä suositellaan vähentämään pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuutta (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Ennenaikaiset ja täysiaikaiset vastasyntyneet syntymästä alle 1 kuukauden ikään

Natriumtiosulfaatti on vasta-aiheinen ennenaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä syntymästä alle kuukauden ikään (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2). Natriumtiosulfaatin natriumpitoisuuden vuoksi haittavaikutusten riski on suurentunut potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Laskimoon.

Hypertonisen koostumuksen vuoksi on suositeltavaa antaa valmiste keskuslaskimoon.

Natriumtiosulfaatti annetaan 15 minuuttia kestävässä infuusiona.

Jokainen injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten.

Antoajankohta suhteessa sisplatiiniin

Natriumtiosulfaatin antamisen ajoittaminen oikein suhteessa sisplatiinipohjaiseen solunsalpaajahoittoon on äärimmäisen tärkeää.

Jos natriumtiosulfaatin antoajankohta on

- alle 6 tunnin kuluttua sisplatiini-infuusion päättymisestä: sisplatiinin teho kasvainta vastaan saattaa heikentyä
- yli 6 tuntia sisplatiini-infuusion päättymisestä: ototoksisuutta ei ehkä pystytä ehkäisemään tehokkaasti

Käytä natriumtiosulfaattia vain, kun edellisen sisplatiini-infuusion kesto on ollut enintään kuusi tuntia.

Älä käytä natriumtiosulfaattia, jos

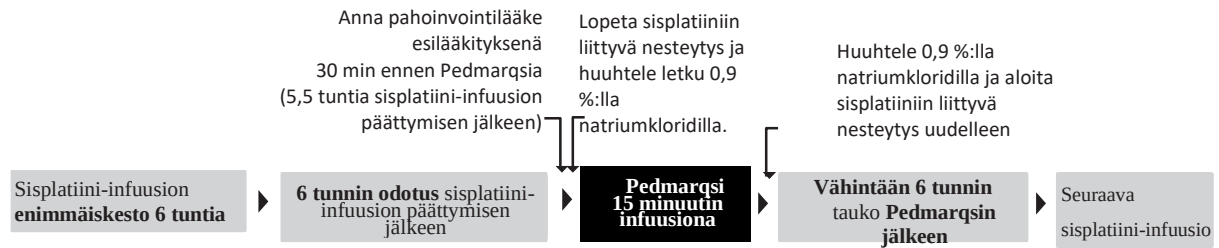
- sisplatiini-infuusio kestää yli 6 tuntia, tai
- seuraava sisplatiini-infuusio on suunniteltu annettavaksi seuraavan 6 tunnin sisällä.

Kun sisplatiinia annetaan peräkkäisinä päivinä, natriumtiosulfaatti-infuusion jälkeen on oltava vähintään 6 tunnin tauko ennen seuraavan sisplatiini-infuusion antamista.

Sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen:

- Anna erittäin tehokas useaa lääkettä sisältävä laskimonsisäinen pahoinvointilääkitys 30 minuuttia ennen natriumtiosulfaatin antamista eli 5,5 tuntia sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Tämä lääkevalmiste on käyttövalmis infuusioliuos.
- Tarkasta injektiopullon (injektiopullojen) sisältö silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista.
- Valmistelee tarvittava annos natriumtiosulfaattia injektiopullosta (-pulloista) ruiskuun tai lisää tyhjiin steriiliin infuusiopussiin.
- Lopeta sisplatiiniin liittyvän nesteytysliuoksen antaminen ja huuhtelee letku 0,9 %:lla natriumkloridilla.
- Anna natriumtiosulfaatti 15 minuutin infuusiona (6 tuntia sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen).

- Huuhteletetku 0,9 %:lla natriumkloridilla ja aloita sisplatiiniin liittyvä nesteytys uudelleen välittömästi sen jälkeen.



4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Hypernatremian riskin vuoksi alle yhden kuukauden ikäiset vastasyntyneet (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yliherkkyysreaktioista natriumtiosulfaatin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.8). Oireita olivat muun muassa ihottuma, takykardia, vilunväristykset ja hengenahdistus.

Natriumtiosulfaatti voi sisältää pieniä määriä natriumsulfiittia. Se voi harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa useita yliherkkyysreaktioita ja bronkospasmia. Sulfiittiherkkyyttä havaitaan useammin astmaa sairastavilla kuin muilla henkilöillä.

Antihistamiinien (esim. difenhydramiini ja steroidit) on oltava välittömästi saatavilla annettaviksi allergisen reaktion ilmetessä kliinisen tarpeen mukaan. Jos potilaan yliherkkyysreaktio on sellainen, että natriumtiosulfaatin antamista voidaan jatkaa seuraavan sisplatiiniannoksen antamisen jälkeen, potilaalle on annettava esilääkityksenä antihistamiineja ja steroideja, ja potilasta on tarkkailtava huolellisesti.

Elektrolyyttipäatasapaino

Annoksella 12,8 g/m² natriumkuormitus on 162 mmol/m², annoksella 9,6 g/m² natriumkuormitus on 121 mmol/m² ja annoksella 6,4 g/m² natriumkuormitus on 81 mmol/m². Elektrolyyttitasapainoa ja verenpainetta on seurattava huolellisesti, eikä natriumtiosulfaattia saa antaa, jos seerumin natriumpitoisuus on lähtötilanteessa > 145 mmol/l ennen natriumtiosulfaatin antamista hoitosyklin aikana.

Alle yhden kuukauden ikäisillä potilailla natriumin homeostaasi ei ole täysin kehittynyt, minkä vuoksi natriumtiosulfaatti on vasta-aiheinen vastasyntyneillä (ks. kohta 4.3).

Seerumin magnesium-, kalium- ja fosfaattipitoisuuksia on myös seurattava, ja niitä on tarvittaessa täydennettävä, koska sisplatiinipohjaiseen solunsalpaajahoitoon liittyvän nestekuormituksen ja natriumtiosulfaatin yhdistelmä voi aiheuttaa tilapäisiä elektrolyyttihäiriöitä.

Pahoinvointi ja oksentelu

Natriumtiosulfaatti-infuusion yhteydessä voidaan havaita pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyyden ja vaikeusasteen hetkellistä lisääntymistä, koska natriumia annetaan suuria määriä lyhyessä ajassa (ks. kohta 4.8). Ennen sisplatiinin antamista annettavien ennalta ehkäisevien pahoinvointilääkkeiden lisäksi on annettava useista lääkeaineista koostuvia pahoinvointilääkkeitä natriumtiosulfaatin antamista edeltävien 30 minuutin aikana. Pahoinvointi ja oksentelu loppuvat yleensä pian natriumtiosulfaatti-infuusion päättymisen jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Natriumtiosulfaatin tiedetään erittyvän pääasiallisesti munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), ja natriumtiosulfaatin haittavaikutusten riski voi olla suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska sisplatiinipohjaiseen solunsalpaajahoidon liittyy munuaistoksisuutta, munuaisten toimintaa on seurattava ja elektrolyyttien pitoisuuksia on seurattava huolellisesti, jos glomerulusten suodatusnopeus (GFR) hidastuu pienemmäksi kuin 60 ml/min/1,73 m².

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,25 mg/ml boorihappoa puskuriaineena. Boorihappo voi vaikuttaa hedelmällisyyteen, kun sitä annetaan pitkäaikaisesti yli 0,2 mg/kg/vrk. Tätä lääkevalmistetta annetaan 6–30 kertaa jaksottaisesti 6 kuukauden ajan yhdessä sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa. Koska juomavedessäkin on boorihappoa, boorihappoannokseksi muodostuu yhteensä 0,17–0,22 mg/kg/vrk lapsen iän ja koon mukaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia millilitrassa, mikä vastaa 1,15 prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä vastaa myös 1,15–2,1 prosenttia Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen (EFSA) määrittämästä turvallisesta päivittäisestä saannista 1–17-vuotiailla lapsilla, mikä on 1,1–2 g natriumia, ja 11,5 prosenttia EFSA:n määrittämästä turvallisesta päivittäisestä saannista 7–11 kuukauden ikäisillä vauvoilla, mikä on 0,2 g natriumia. Tämä on otettava huomioon potilailla, joiden natriumin saantia rajoitetaan ruokavaliolla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumtiosulfaattia saa antaa aikaisintaan kuuden tunnin kuluttua sisplatiini-infuusion päättymisestä. Natriumtiosulfaattia ei saa antaa, jos sisplatiinia annetaan yli kuusi tuntia kestäväenä infuusiona tai jos seuraava sisplatiini-infuusio on suunniteltu aloitettavaksi seuraavan kuuden tunnin sisällä (ks. kohta 4.2). Viivytetty antaminen estää mahdolliset heikentävät vaikutukset sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon tehoon kasvainta vastaan.

Muita lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Merkitykselliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä, koska natriumtiosulfaattia annetaan harvoin, vain yhdessä sisplatiinin kanssa ja natriumtiosulfaatti eliminoituu nopeasti, muutaman tunnin kuluessa sen antamisesta. Natriumtiosulfaatti voi indusoida CYP2B6:ta (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja natriumtiosulfaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi koskien natriumtiosulfaattia laskimonsisäisenä infuusiona (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi natriumtiosulfaatin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Natriumtiosulfaatti on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä. Sisplatiinia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei lääkäri katso, että potilaskohtainen riski on kliinisesti perusteltu. Sisplatiinia saavia potilaita kehoitetaan käyttämään asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana sekä kuuden kuukauden ajan sisplatiinihoidon jälkeen, sillä sisplatiini on alkio- ja sikiötoksinen.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö natriumtiosulfaatti / sen metaboliitit äidinmaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Varmuuden vuoksi natriumtiosulfaatin käyttöä on suositeltavaa välttää imetyksen aikana.

Natriumtiosulfaatti on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, minkä aikana imetyä on vasta-aiheista naispotilailla.

Hedelmällisyys

Natriumtiosulfaatin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole saatavilla kliinisiä tietoja. Eläinkokeista ei ole saatu riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida natriumtiosulfaatti-infuusionesteen vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Natriumtiosulfaatti on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä. Sisplatiinihoidon tiedetään vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,25 mg/ml boorihappoa, joka voi vaikuttaa hedelmällisyyteen, kun sitä annetaan pitkäaikaisesti yli 0,2 mg/kg/vrk (ks. kohta 4.4).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Natriumtiosulfaatilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset, joiden yleisyys on ≥ 1 tapaus 10 potilasta kohti, ovat oksentelu (44 %), pahoinvointi (23 %), hypokalemia (21 %), hypernatremia (19 %), hypofosfatemia (18 %) ja yliherkkyys (11 %).

Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa (SIOPEL 6 -hoitohaarassa) havaittiin yksi vakava yliherkkyystapaus, joka johti lääkityksen lopettamiseen.

Taulukko haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa 2 käytetään MedDRA-järjestelmän mukaista elinjärjestelmäluokitusta (SOC), suositettavaa termitasoa (PT) ja esiintyvyyttä. Haittavaikutukset on arvioitu seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintyvyyssuokassa haittavaikutukset on lueteltu vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2. Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Hyvin yleinen (11 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia	Hyvin yleinen (21 %)
	Hypernatremia	Hyvin yleinen (19 %)
	Hypofosfatemia	Hyvin yleinen (18 %)
	Metabolinen asidoosi	Yleinen (3 %)
	Hypokalsemia	Yleinen (7 %)
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine	Yleinen (2 %)
	Hypotensio	Yleinen (2 %)
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Hyvin yleinen (44 %)
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen (23 %)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pahoinvointi ja oksentelu

Natriumtiosulfaatin antamiseen liittyy suurta pahoinvoinnin ja oksentelun ilmaantuvuutta. Pahoinvointi ja oksentelu loppuvat yleensä pian natriumtiosulfaatti-infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hypernatremia

Annoksella 12,8 g/m² natriumkuormitus on 162 mmol/m², annoksella 9,6 g/m² natriumkuormitus on 121 mmol/m² ja annoksella 6,4 g/m² natriumkuormitus on 81 mmol/m². Kliinisissä tutkimuksissa näitä arvoja vastaavat natriumtiosulfaattiannokset aiheuttivat pienen ja ohimenevän seerumin natriumpitoisuuden suurentumisen iästä, kehon pinta-alasta, painosta sekä päivittäisestä natriumtiosulfaatin kokonaisannoksesta tai sisplatiinijaksosta riippumatta. Natriumpitoisuudet palautuvat lähtötasolle 18 tunnin tai 24 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta.

Elektrolyyttiepätaapaino

Hypofosfatemia ja hypokalemia ovat hyvin yleisiä natriumtiosulfaattihoidon jälkeen. Elektrolyyttitasapainoa ja verenpainetta on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Natriumtiosulfaatin liian suurten annosten voidaan odottaa aiheuttavan voimakasta pahoinvointia ja oksentelua sekä elektrolyyttiepätaapainoa, verenpaineen muutoksia ja asidoosia. Yliannostuksen hoidon tulee muodostua yleisistä tukitoimenpiteistä, mukaan lukien nesteiden antaminen ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Natriumtiosulfaatin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkeaineet, ATC-koodi: V03AB06

Vaikutusmekanismi

Natriumtiosulfaatin ototoksisuudelta suojaavaa mekanismia ei täysin tunneta, mutta siihen voi kuulua endogeenisten antioksidanttien pitoisuuksien suurentuminen, solunsisäisen oksidatiivisen stressin estäminen sekä suora yhteisvaikutus sisplatiinin ja natriumtiosulfaatin tioliryhmän välillä inaktiivisten platinalajien tuottamiseksi.

Natriumtiosulfaatin ja sisplatiinin samanaikainen inkubaatio vähensi sisplatiinin *in vitro* sytotoksisuutta kasvainsoluissa. Natriumtiosulfaatin lisäämisen lykkääminen näihin viljelmiin esti suojaavan vaikutuksen kehittymisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutusmekanismia koskevassa kohdassa annettujen tietojen lisäksi ei ole saatavilla muita kliinisiä farmakodynaamisia tietoja.

Kliininen teho ja turvallisuus

Natriumtiosulfaatin (STS) tehoa sisplatiinin (CIS) indusoiman ototoxisuuden estämisessä tutkittiin kahdessa monikeskustutkimuksessa. Näissä 112 lapsipotilasta, joilla oli erilaisia kiinteitä tuumoreita, hoidettiin STS:llä jokaisen CIS:n antokerran jälkeen. Turvallisuus on osoitettu käyttämällä 1–5 annosta natriumtiosulfaattia solunsalpaajahoitojaksoa kohden annosteluohjelmien vaihdellessa yhdestä CIS+STS -annoksesta jaksossa viiteen CIS+STS -annokseen jaksossa.

Tutkimus 1 (SIOPEL 6) – keskeinen tutkimus

Tutkimus 1 oli satunnaistettu, kontrolloitu ja avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin STS:n tehoa ja turvallisuutta ototoxisuuden vähentämisessä lapsilla, jotka saivat CIS-solunsalpaajahoitoa normaaliriskisen hepatoblastooman (SR-HB) hoitoon. Soveltuvia olivat lapset 1 kuukauden ikäisistä 18 vuoden ikäisiin, joilla oli histologisesti vahvistettu vasta diagnosoitu HB. Lapset satunnaistettiin 1:1 saamaan STS:ää jokaisen CIS-annoksen jälkeen (CIS+STS-ryhmä) tai saamaan pelkän CIS-annoksen.

CIS:ää annettiin 6 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona. Neljä CIS-kuuria annettiin ennen leikkausta ja kaksi lisäkuuria annettiin leikkauksen jälkeen.

CIS+STS-ryhmässä STS:ää annettiin laskimonsisäisenä infuusiona 15 minuutin ajan, ja hoito aloitettiin kuusi tuntia kunkin CIS-infuusion päättymisen jälkeen. STS-annokset määräytyivät lapsen painon mukaan seuraavasti: yli 10 kg painavat lapset saivat STS:ää 12,8 g/m², 5–10 kg painavat lapset 9,6 g/m² ja alle 5 kg painavat lapset 6,4 g/m² vastaavan määrän.

Tutkimuksessa rekisteröitiin yhteensä 129 lasta ja satunnaistettiin 114 lasta (61 potilasta CIS+STS-ryhmässä ja 53 potilasta CIS-ryhmässä). Satunnaistetuista 114 potilaasta viiden osallistuminen peruuntui ennen hoitoa: 2 potilasta vanhempien suostumuksen peruuttamisen vuoksi, 2 potilasta, joilla HB luokiteltiin uudelleen suuririskiseksi, ja yksi potilas soveltumattomuuden vuoksi.

Kuulonalenema määriteltiin seuraavasti: Brockin aste ≥ 1 mitattuna audiologisten arviointien avulla tutkimushoidon loputtua tai vähintään 3,5 vuoden iässä, kun luotettavan tuloksen saaminen oli mahdollista sen mukaan, kumpi ajankohdista oli myöhäisempi. Niiden lasten osuus CIS+STS-ryhmässä, joilla oli kuulonalenema vähintään 3,5-vuotiaina (20 lasta [35,1 %]), oli noin puolet verrattuna pelkkään CIS -ryhmään (35 lasta [67,3 %] (Taulukko 3). Myös tapahtumavapaa elossaoloaika ja kokonaiselossaoloaika arvioitiin.

Taulukko 3: Yhteenveto potilasryhmästä ja kuulonalenemasta tutkimuksessa 1

	Pelkkä CIS	CIS + STS
Potilasryhmä		
N (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä)	52	57
Ikä (vuotta), mediaani (vähintään; enintään)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Paino (kg) (keskiarvo, keskihajonta)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (hoidettu potilasryhmä)	56	53
CIS-jaksojen määrä (keskiarvo, keskihajonta)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulatiivinen CIS-annos (mg/m ²) (keskiarvo, keskihajonta)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulatiivinen STS-annos (g/m ²) (keskiarvo, keskihajonta)	--	85,149 (24,390)
Potilaat, joilla oli kuulonalenema		
N (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä)	52	57
Kyllä, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Ei, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)		0,521 (0,349; 0,778)
p-arvo		<0,001

Kuulonäläneman riski oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi CIS + STS -ryhmässä verrattuna CIS-ryhmään, mikä vastaa kliinisesti merkittävää 48 %:n pienempää riskiä STS-hoidon jälkeen.

Kun seurannan keston mediaani oli 4,27 vuotta, tapahtumavapaassa elossaolossa hoitoryhmien välinen riskisuhde oli ([CIS+STS v. pelkkä CIS]): 0,96; 95 %:n luottamusväli: 0,42; 2,23) ja kokonaiselossaoloaika (OS) (riskisuhde: 0,48; 95 %:n luottamusväli: 0,09; 2,61).

Tutkimus 2 (COG ACCL0431) – taustatutkimus

Tutkimus 2 oli satunnaistettu, kontrolloitu ja avoin monikeskustutkimus. Siinä arvioitiin STS:n tehokkuutta ja turvallisuutta kuulonäläneman ehkäisemisessä lapsilla, jotka saivat CIS-solunsalpaajahoitoa hiljattain diagnosoidun sukusolukasvaimen (25,6 %), hepatoblastooman (5,6 %), medulloblastooman (20,8 %), neuroblastooman (20,8 %), osteosarkooman (23,2 %), epätyypillisen teratoidisen/rabdoidisen kasvaimen (1,6 %), aivokammion suonipunoksen karsinooman (0,8 %) ja anaplastisen astrozytooman (0,8 %) hoitoon tai muun sisplatiinilla hoidettavan pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon; 7,5 % oli saanut edeltävää kraniaalista sädehoitoa. Iältään 1–18-vuotiaat lapset, joille oli tarkoitus antaa solunsalpaajahoitoa, jossa kumulatiivinen CIS-annos oli $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ja jossa yksittäiset CIS-annokset oli tarkoitus antaa infuusiona ≤ 6 tunnin ajan, voitiin hyväksyä tutkimukseen. Lapset satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko STS:ää 6 tuntia kunkin CIS-annoksen jälkeen (CIS+STS) tai solunsalpaajahoitoa, joka sisälsi CIS:ää mutta ei myöhempää STS:ää (pelkkä CIS).

CIS:ää annettiin tutkimuspaikkojen tuolloin käytössä olleiden tautikohtaisten syövän hoitokäytäntöjen mukaisesti. Kun potilaalle oli suunniteltu useita päivittäisiä annoksia, tutkimussuunnitelmassa määritettiin vähintään 10 tunnin viive STS-infuusion ja seuraavan päivän CIS-infuusion aloittamisen välillä.

CIS+STS-ryhmässä $10,2 \text{ g/m}^2$ STS:ää annettiin laskimonsisäisenä 15 minuutin infuusiona, ja hoito aloitettiin kuusi tuntia kunkin CIS-infuusion päättymisestä. Annosta pienennettiin lapsilla, joiden hoitoprotokollassa CIS-annos laskettiin painokiloa kohti nuoren iän tai pienen painon vuoksi, siten että STS-annos oli 341 mg/kg .

Ensisijainen päätetapahtuma oli CIS+STS-ryhmän ja CIS -ryhmän välisen kuulonäläneman suhteellinen ilmaantuvuus, joka määritettiin vertaamalla lähtötilanteessa ja 4 viikon kuluttua viimeisestä sisplatiinihoitajaksoista arvioituja ASHA-kriteerejä (ASHA, American Speech-language Consultation Association). Lisäksi arvioitiin tapahtumavapaata elossaoloaikaa (EFS, event free survival) eli sitä, eteneekö tai uusiutuuko kasvain tai kehittykö myöhemmin pahanlaatuinen kasvain, sekä kokonaiselossaoloaikaa.

Tutkimuksessa rekisteröitiin yhteensä 131 lasta ja satunnaistettiin 125 lasta (61 potilasta CIS+STS-ryhmässä ja 64 potilasta CIS-ryhmässä). Satunnaistetuista 125 potilaasta kahden osallistuminen peruuntui ennen hoitoa: Yksi vanhempien suostumuksen peruuttamisen vuoksi ja yksi tutkijan päätöksen vuoksi.

Niillä 104 potilaalla, joille tehtiin kuulon arvioinnit sekä lähtötilanteessa että seurannassa neljän viikon kuluttua, CIS+STS-ryhmässä lasten, joilla oli kuulonälänema, osuus (14 potilasta [28,6 %]) oli noin puolet tällaisten lasten osuudesta CIS-ryhmässä (31 potilasta [56,4 %]) (Taulukko 4).

Taulukko 4: Yhteenveto potilasryhmästä ja kuulonalenemasta tutkimuksessa 2

	Pelkkä CIS	CIS + STS
Potilasryhmä		
N (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä)	64	61
Ikä (vuotta), mediaani (vähintään; enintään)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (hoitoaikeen mukainen potilasryhmä)	64	59
Paino (kg) (keskiarvo, keskihajonta)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (turvallisuusjoukko)	64	59
CIS-jaksojen määrä (keskiarvo, keskihajonta)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulatiivinen CIS-annos (mg/m ²) (keskiarvo, keskihajonta)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulatiivinen STS-annos (g/m ²) (keskiarvo, keskihajonta)	--	108,23 (80,24)
Potilaat, joilla oli kuulonalenema		
N (tehojoukko)	55	49
Kyllä, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Ei, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Suhteellinen riski (95 %:n luottamusväli)		0,516 (0,318; 0,839)
p-arvo		0,0040

Kuulonaleneman riski oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi CIS + STS -ryhmässä verrattuna CIS-ryhmään, mikä vastaa kliinisesti merkittävää 48 %:n pienempää riskiä STS-hoidon jälkeen.

Kun seurannan keston mediaani oli 5,33 vuotta, tapahtumavapaassa elossaoloajassa hoitoryhmien välinen riskisuhde oli ([CIS+STS v. pelkkä CIS]: 1,27; 95 %:n luottamusväli: 0,73, 2,18).

Kokonaiselossaoloajassa havaittiin eroavaisuuksia (riskisuhde: 1,79; 95 %:n luottamusväli: 0,86; 3,72). Potilailla, joilla oli post-hoc luokiteltu paikallinen sairaus, ryhmien välinen riskisuhde tapahtumavapaassa elossaoloajassa oli (1,02; 95 %:n luottamusväli: 0,49; 2,15 ja yleisessä eloonjäämisessä (riskisuhde: 1,23; 95 %:n luottamusväli: 0,41; 3,66)).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Natriumtiosulfaatti imeytyy heikosti suun kautta annettaessa, joten se on annettava laskimonsisäisesti. Natriumtiosulfaatin laskimonsisäisen infuusion lopussa natriumtiosulfaattipitoisuudet plasmassa ovat suurimmillaan, ja ne pienenevät nopeasti sen jälkeen terminaalisen eliminaation puoliintumisaajan ollessa noin 50 minuuttia. Paluu annoksen saamista edeltävään tasoon tapahtuu 3–6 tunnin kuluessa infuusiosta. Yli 95 % natriumtiosulfaatista erittyy virtsaan neljän tunnin kuluessa sen antamisesta. Näin ollen plasmaan kertymistä ei tapahdu, kun natriumtiosulfaattia annetaan kahtena peräkkäisenä päivänä.

Lapsilla ja aikuisilla natriumtiosulfaatin enimmäispitoisuus plasmassa 15 minuutin infuusiona annetun 12,8 g/m² annoksen jälkeen oli noin 13 mM. Tiosulfaatin pitoisuudet plasmassa muuttuvat suhteessa annokseen. Ikä ei näyttänyt vaikuttavan natriumtiosulfaatin enimmäispitoisuuksiin plasmassa tai myöhempään pitoisuuden vähentymiseen. Pediatrialle potilaille tehty populaatiofarmakokineettinen malli, johon sisältyi kasvu- ja kehitysmuuttujia, osoitti, että arvioidut natriumtiosulfaatin pitoisuudet plasmassa infuusion lopussa olivat yhdenmukaiset kaikilla iän ja painon mukaan suositelluilla annosmäärillä.

Jakautuminen

Natriumtiosulfaatti ei sitoudu ihmisen veriplasman proteiineihin. Natriumtiosulfaatti on epäorgaaninen suola, eivätkä tiosulfaattianionit pääse helposti kalvojen läpi. Vaikuttaa siis siltä, että

jakautumistilavuus rajoittuu enimmäkseen solunulkoisiin tiloihin ja on aikuisilla arviolta 0,23 l/kg. Eläimillä natriumtiosulfaatin on havaittu jakautuvan kokleaan. Jakautuminen veri-aivo-esteen tai istukan läpi vaikuttaa olevan olematonta tai vähäistä. Tiosulfaatti on endogeeninen yhdiste, jota esiintyy kaikissa soluissa ja elimissä. Endogeeniset seerumin tiosulfaattipitoisuudet olivat $5,5 \pm 1,8$ μM aikuisilla vapaaehtoisilla.

Biotransformaatio

Natriumtiosulfaatin metaboliitteja ei ole määritetty kliinisissä tutkimuksissa. Tiosulfaatti on rikkiä sisältävän aminohappoaineenvaihdunnan endogeeninen väliaine. Tiosulfaatin metaboliaan ei liity CYP-entsyymejä; se metaboloituu tiosulfaattirikkitransferaasin ja tiosulfaattireduktaasin vaikutuksesta sulfiitiksi, joka hapettuu nopeasti sulfaatiksi.

Eliminaatio

Natriumtiosulfaatti (tiosulfaatti) erittyy glomerulusten suodatuksen kautta. Antamisen jälkeen tiosulfaatin pitoisuus virtsassa on suuri, ja noin puolet natriumtiosulfaattiannoksesta suodattuu muuttumattomana virtsaan, lähes koko määrä erittyy virtsaan neljän ensimmäisen tunnin kuluessa annoksen antamisesta. Tiosulfaatin munuaispuhdistuma oli hyvin verrannollinen inuliinin puhdistumaan munuaiskerästen suodatusnopeuden mittarina.

Endogeenisesti tuotetun tiosulfaatin erittyminen sappeen oli hyvin vähäistä, eikä se lisääntynyt natriumtiosulfaatin antamisen jälkeen. Massatasapainotutkimuksia ei ole tehty, mutta on odotettavissa, että muu kuin munuasiin liittyvä puhdistuma johtaa pääasiassa munuaisten kautta tapahtuvaan sulfaattien eritykseen. Pieni osa natriumtiosulfaatin vetysulfidirikistä voi tulla osaksi rikin endogeenista aineenvaihduntaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Hemodialyysipotilailla natriumtiosulfaatin kokonaispuhdistuma oli $2,04 \pm 0,72$ ml/min/kg (dialyysin ulkopuolella), kun se terveillä vapaaehtoisilla oli $4,11 \pm 0,77$ ml/min/kg. Tämä puhdistuma oli oleellisesti vastaavanlainen kuin terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä havaittu muu kuin munuasiin liittyvä puhdistuma ($1,86 \pm 0,45$ ml/min/kg). Koska hemodialyysipotilailla ei ole glomerulaarista suodatusta, tiosulfaatin enimmäispitoisuus plasmassa suureni vain noin 25 prosenttia ja kokonaisaltistus lähes kaksinkertaistui. Tiosulfaatin pitoisuuden plasmassa katsotaan olevan tärkein valmisteen tehoon liittyvä parametri. Lisäksi yleisimpien haittavaikutusten katsotaan liittyvän natriumkuormitukseen natriumtiosulfaatin käytön yhteydessä ja samanaikaiseen elektrolyyttitasapainoon (ks. kohta 4.4). Ei-kliiniset tutkimukset osoittivat, että annosta rajoittavat välittömät vaikutukset liittyivät natriumin saantiin. Natriumtiosulfaatti on tarkoitettu annettavaksi ainoastaan sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä. Sisplatiini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta. Kun sisplatiinia ei anneta, myöskään natriumtiosulfaatin anto ei tule kysymykseen.

Maksan vajaatoiminta

Natriumtiosulfaatin käytöstä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole tietoa. Tiosulfaattirikkitransferaasi/reduktaasi-aktiivisuutta tapahtuu kuitenkin kaikkialla, myös kudoksissa, kuten punasoluissa, maksassa, munuaisissa, suolistossa, lihaksissa ja aivoissa. Siksi tiosulfaatin farmakokinetiikan muutokset potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ovat todennäköisesti vähäisiä, eikä niillä ole kliinistä merkitystä.

Yhteisvaikutustutkimukset

Natriumtiosulfaatti ei sitoudu ihmisen veriplasman proteiineihin. Natriumtiosulfaatin kemialliset ominaisuudet sekä havainnot, joiden mukaan natriumtiosulfaatti ei jakaudu helposti kalvoesteiden läpi

ja erittyy glomerulaarisella suodatuksella. Sen vuoksi solukalvon kuljettajaproteiineihin liittyvät yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

In vitro -tutkimukset

Sytokromi P450 -entsyymit

Natriumtiosulfaatti on CYP2B6:n, mutta ei CYP1A2:n tai CYP3A4:n induktori. Natriumtiosulfaatti ei ole kliinisesti merkittävillä pitoisuuksilla CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n eikä CYP3A4:n estäjä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Natriumtiosulfaatti ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyssä *in vitro* -takaisinmutaatiotestissä (Amesin testi) metabolisen vaikutuksen kanssa tai ilman sitä, eikä se ollut klastogeeninen *in vitro* -nisäkässolutestissä (sisarkromatidivaihdos), jossa käytettiin ihmisen perifeerisiä lymfosyyttejä.

Karsinogeenisuus

Eläimillä ei ole tehty pitkäaikaistutkimuksia, joissa olisi arvioitu natriumtiosulfaatin mahdollista karsinogeenisuutta.

Hedelmällisyyden heikentyminen

Eläinkokeista ei ole saatu riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida laskimonsisäisen natriumtiosulfaatti-infuusion vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Kehitystoksisuus

Eläinkokeista ei ole saatu riittävästi tietoa, jotta voitaisiin arvioida laskimonsisäisen natriumtiosulfaatti-infuusion aiheuttamia riskejä kehitykselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Boorihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ajan ei tulisi olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia valvotussa huoneenlämmössä tuotteella, jota säilytetään polyvinyylikloridissa, eteeni-vinyyliasetaatissa ja polyolefiini-infuusiopussissa.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen ensimmäisen avaamisen jälkeen, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppi I, 100 ml, kirkas lasinen injektiopullo, jossa on kloorattu butylikumitulppa ja alumiininen repäisysinetti. Yksi injektiopullo sisältää 100 ml infuusionestettä.

Injektiopullot toimitetaan yhden injektiopullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on steriili ja käyttövalmis infuusioliuos.

Kukin injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttöä varten, ja kaikki käyttämätön liuos on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1734/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{KK/VVVV}>

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Pedmarqsi 80 mg/ml infuusioneste, liuos
natriumtiosulfaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 8 g natriumtiosulfaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: boorihappo, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo
8 g/100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon. Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pedmarqsi-valmistetta ei saa antaa alle yhden kuukauden ikäisille vastasyntyneille.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1734/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pedmarqsi 80 mg/ml infuusioneste, liuos
natriumtiosulfaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 8 g natriumtiosulfaattia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: boorihappo, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

1 injektiopullo
8 g/100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon. Yhtä käyttökertaa varten.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pedmarqsi-valmistetta ei saa antaa alle yhden kuukauden ikäisille vastasyntyneille.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1734/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Pedmarqsi 80 mg/ml infuusioneste, liuos natriumtiosulfaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin alat saada tai lapsesi alkaa saada lääkettä, sillä se sisältää tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Pedmarqsi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Pedmarqsi-valmistetta
3. Miten Pedmarqsi-valmiste annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Pedmarqsi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Pedmarqsi on ja mihin sitä käytetään

Pedmarqsin vaikuttava aine on natriumtiosulfaatti.

Pedmarqsia käytetään vähentämään syöpälääke sisplatiinista johtuvan kuulonaleneman riskiä. Sitä annetaan lapsille ja nuorille, joiden ikä on vähintään yksi kuukausi ja enintään 18 vuotta ja jotka saavat sisplatiinihoitoa kiinteisiin kasvaimiin, jotka eivät ole levinneet kehon muihin osiin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat tai lapsesi saa Pedmarqsi-valmistetta

Älä anna Pedmarqsia

jos lapsi on

- allerginen natriumtiosulfaatille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- alle yhden kuukauden ikäinen vauva

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat tai lapsesi saa Pedmarqsi-valmistetta, jos lapsella

- on ollut allergisen reaktion oireita, kuten ihottuma, nopea syke, nokkosrokko tai hengitysvaikeuksia aiemman natriumtiosulfaattiannoksen jälkeen
- on todettu allergia sulfiteiksi kutsutuille kemikaaleille – tämä voi tarkoittaa sitä, että sinulla tai lapsellasi ilmenee todennäköisemmin allerginen reaktio tälle lääkkeelle
- on munuaisten vajaatoiminta tai vakava munuaissairaus
- tarve noudattaa vähäsuolaista ruokavaliota jonkin toisen sairauden vuoksi.

Muut lääkevalmisteet ja Pedmarqsi

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää tai olet äskettäin käyttänyt tai lapsesi on käyttänyt tai saatat käyttää tai lapsesi saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tätä lääkettä ei saa antaa, jos sinä olet tai lapsesi on raskaana (tai voi olla raskaana) tai jos imetät tai lapsesi imettää. Tätä lääkettä annetaan vain sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen, ja sisplatiini voi aiheuttaa haittaa vauvalle. Keskustele lääkärin kanssa siitä, onko ehkäisy tarpeen sekä hoidon aikana että kuuden kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Pedmarqsi sisältää boorihappoa

Tämä lääke sisältää boorihappoa, joka voi heikentää hedelmällisyyttä, kun sitä annetaan pitkäaikaisesti.

Pedmarqsi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 23 mg natriumia (ruokasuolan pääaineosa) yhtä millilitraa kohti. Tämä vastaa 1–2 prosenttia natriumin turvallisesta saannista ravinnon kautta 1–17-vuotiailla lapsilla ja 12 prosenttia 7–11 kuukauden ikäisillä vauvoilla.

3. Miten Pedmarqsi-valmiste annetaan

Ennen kuin sinulle tai lapsellesi annetaan tätä lääkettä, annetaan pahoinvointilääkkeitä, jotka ehkäisevät oksentelua.

Tämä lääke on liuos, jota lääkäri tai sairaanhoitaja antaa infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Tämä tehdään yleensä rintakehän laskimoon asetetun letkun kautta, jota kutsutaan keskuslaskimokatetriksi. Infuusiota annetaan 15 minuutin ajan. Hoito aloitetaan 6 tunnin kuluttua sisplatiinin antamisen päättymisestä.

Tämän lääkkeen annos määritetään koon (kehon pinta-alan) mukaan (m^2), joka lasketaan pituuden ja painon perusteella.

Suositeltu annos vähintään 10 kg painaville potilaille on 12,8 g/ m^2 .

Suositeltu annos 5–10 kg painaville potilaille on 9,6 g/ m^2 .

Alle 5 kg painaville potilaille suositeltu annos on 6,4 g/ m^2 .

Lääkäri selvittää sinulle tai lapsellesi sopivan annoksen.

Jos sinä tai lapsesi saatte Pedmarqsia enemmän kuin pitäisi

Koska terveydenhuollon ammattilaiset määrittävät ja tarkastavat annoksen, on epätodennäköistä, että sinulle tai lapsellesi annettaisiin väärä määrä lääkettä. Yliannostuksen yhteydessä sinulla tai lapsellasi voi olla pahoinvointia, oksentelua, veren natrium-, fosfaatti- tai kaliumpitoisuuden muutoksia, verenpaineen muutoksia tai veren happamuutta (metabolinen asidoosi), joka voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta ja hengenahdistusta. Lääkäri voi antaa sinulle tai lapsellesi oireenmukaista hoitoa näihin haittavaikutuksiin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle tai lapsellesi aiheutuu tästä lääkkeestä vaikea allerginen reaktio, jonka oireita ovat esimerkiksi ihottuma, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet tai kylmyyden tunne, kerro siitä välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle.

Muut haittavaikutukset

Muut tämän lääkkeen haittavaikutukset ovat yleensä lieviä. Mahdolliset haittavaikutukset sinulla tai lapsellasi:

Hyvin yleiset (voi aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Fosfaatti- tai kaliumpitoisuuden pieneneminen (todetaan verikokeissa)
- Natriumin pitoisuuden suureneminen (todetaan verikokeissa)

Yleiset (voi aiheutua useammalle kuin yhdelle henkilölle sadasta)

- Kohonnut tai alentunut verenpaine
- Kalsiumpitoisuuden pieneneminen (todetaan verikokeissa)
- Veren happamuus (metabolinen asidoosi), joka voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, uneliaisuutta ja hengenahdistusta

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Pedmarqsi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Pedmarqsi sisältää

- Vaikuttava aine on vedetön natriumtiosulfaatti. Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 8 g natriumtiosulfaattia.
- Muut aineet ovat:
 - boorihappo (0,25 mg/ml)
 - injektionesteisiin käytettävä vesi
 - kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi pH:n säätöön (ks. kohta 2; Pedmarqsi sisältää natriumia)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tämä lääkevalmiste on infuusioneste, liuos.

Tämä lääkevalmiste on kirkas ja väritön steriili liuos, joka toimitetaan kirkkaassa lasista valmistetussa injektiopullossa, joka on suljettu kumitulpalla ja alumiinisella repäisysinetillä. Yksi pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Annostus ja antotapa

Antoajankohta suhteessa sisplatiiniin

Natriumtiosulfaatin antamisen ajoittaminen oikein suhteessa sisplatiinipohjaiseen solunsalpaajahoitoon on äärimmäisen tärkeää.

Jos natriumtiosulfaatin antoajankohta on

- alle 6 tunnin kuluttua sisplatiini-infuusion päättymisestä: sisplatiinin teho kasvaimeen saattaa heikentyä
- yli 6 tuntia sisplatiini-infuusion päättymisestä: ototoksisuutta ei ehkä pystytä ehkäisemään tehokkaasti.

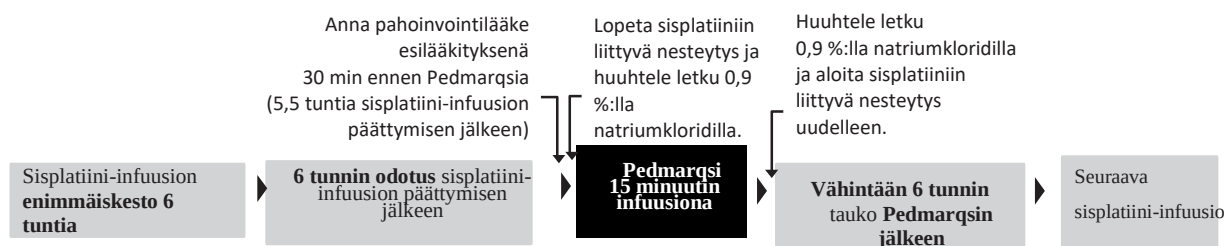
Käytä natriumtiosulfaattia vain, kun sisplatiini-infuusio on kestänyt enintään kuusi tuntia. Älä käytä natriumtiosulfaattia, jos

- sisplatiini-infuusio kestää yli 6 tuntia, tai
- seuraava sisplatiini-infuusio on suunniteltu annettavaksi seuraavan 6 tunnin sisällä.

Kun sisplatiinia annetaan peräkkäisinä päivinä, natriumtiosulfaatti-infuusion jälkeen on oltava vähintään 6 tunnin tauko ennen seuraavan sisplatiini-infuusion antamista.

Sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen:

- Anna erittäin tehokas useaa lääkeainetta sisältävä laskimonsisäinen pahoinvointilääkitys 30 minuuttia ennen natriumtiosulfaatin antamista eli 5,5 tuntia sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Tämä lääke on käyttövalmis infuusioliuos.
- Tarkasta injektiopullon (injektiopullojen) sisältö silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antamista.
- Valmistelee tarvittava annos natriumtiosulfaattia injektiopullosta (- pulloista) ruiskuun tai lisää tyhjään steriiliin infuusiopussiin.
- Lopeta sisplatiiniin liittyvän nesteytysliuoksen antaminen ja huuhtelet letku 0,9 %:lla natriumkloridilla.
- Anna natriumtiosulfaatti 15 minuutin infuusiona (6 tuntia sisplatiini-infuusion päättymisen jälkeen).
- Huuhtelet letku 0,9 %:lla natriumkloridilla ja aloita sisplatiiniin liittyvä nesteytys uudelleen välittömästi sen jälkeen.



Ks. kohdassa ”Antoajankohta suhteessa sisplatiiniin” esitetyt kriittiset tiedot natriumtiosulfaatin antamisen ajoittamisesta.

Tämä lääkevalmiste toimitetaan kertakäyttöisessä injektio- ja infuusiopullossa, joka sisältää 8 g pitoisuutena 80 mg/ml. Sisplatiinin aiheuttaman ototoksisuuden ehkäisyyn suositeltu natriumtiosulfaattiannos perustuu painoon ja suhteutetaan kehon pinta-alaan seuraavan taulukon mukaisesti:

Suosittelut natriumtiosulfaattiannos laskimonsisäistä infuusiota varten

Ruumiinpaino	Annos	Tilavuus
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5–10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Käyttöä, käsittelyä ja hävittämistä koskevat ohjeet

Tämä lääke on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön. Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliteetin on osoitettu säilyvän 24 tuntia valvotussa huoneenlämmössä tuotteella, jota säilytetään polyvinyylikloridissa, eteeni-vinyyliasetaatissa ja polyolefiini-infuusiopussissa.

Mikrobiologiselta kannalta lääkevalmiste tulisi käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Ellei sitä käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja ajan ei tulisi olla yli 24 tuntia 2–8 °C:ssa.