

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Pedmarqsi 80 mg/ml innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 8 g af natríumbíósúlfati sem vatnsfrítt salt.

Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 80 mg natríumbíósúlfat.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af innrennslislyfi, lausn inniheldur 0,25 mg af bórsýru og 23 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn

Innrennslislyf, lausn, er tær, litlaus lausn, án agna, með sýrustig 7,7–9,0 og osmólalstyrk 980-1.200 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Pedmarqsi er ætlað til að fyrirbyggja eiturrhif á heyrnartaug eða innra eyra (ototoxicity) af völdum cisplatín-krabbameinslyfjameðferðar hjá sjúklingum á aldrinum 1 mánaðar til < 18 ára með staðbundin æxli án meinvarpa.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Pedmarqsi er eingöngu ætlað til notkunar á sjúkrahúsum undir eftirliti hæfs læknis.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af natríumbíósúlfati til að fyrirbyggja eiturrhif á heyrnartaug eða innra eyra af völdum cisplatíns byggist á þyngd og er aðlagður með hliðsjón af líkamsyfirborði samkvæmt töflunni hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd	Skammtur	Magn
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 til 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Mælt er með lyfjaforgjöf ógleðistillandi lyfja til að draga úr tíðni ógleði og uppkasta (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingshópar

Fyrirburar og nýburar frá fæðingu til yngri en 1 mánaðar

Ekki má nota natríumbíósúlfat hjá fyrirburum og nýburum frá fæðingu til yngri en 1 mánaðar (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er mælt með að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Vegna natríuminnhalds í natríumbíósúlfati er aukin hættu á aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Þar sem lausnin er yfirþrýst er ráðlagt að gefa hana í miðlæga bláæð.

Eingöngu einnota.

Natríumbíósúlfat er gefið sem innrennsli á 15 mínútum.

Tími lyfjagjafar með hliðsjón af tímasetningu cisplatín-gjafar

Afar mikilvægt er að tímasetning gjafar natríumbíósúlfats taki mið af tímasetningu gjafar cisplatín-krabbameinslyfsins.

Ef natríumbíósúlfat er gefið:

- Innan við 6 klukkustundum eftir að innrennsli cisplatíns lýkur: getur það dregið úr virkni cisplatíns gegn æxlinu
- Meira en 6 klukkustundum eftir að innrennsli cisplatíns lýkur: er hugsanlegt að dragi úr virkni þess til að koma í veg fyrir eiturrhif á heyrnartaug eða innra eyra

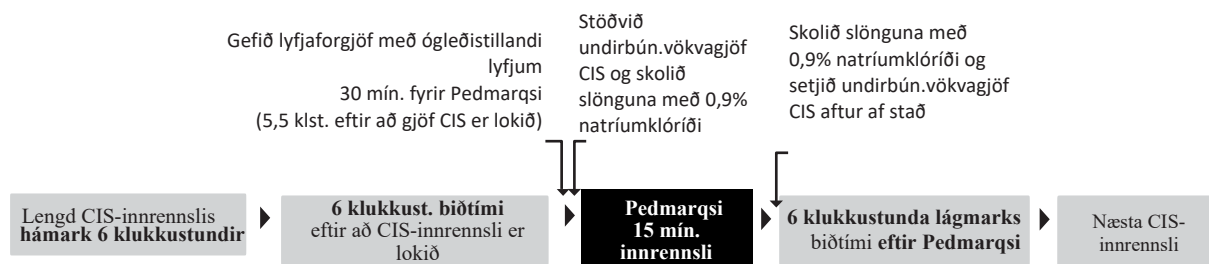
Aðeins má nota natríumbíósúlfat ef innrennsli cisplatíns tók 6 klukkustundir eða skemur. Ekki má nota natríumbíósúlfat ef:

- Innrennsli cisplatíns tekur meira en 6 klukkustundir, eða
- Ef næsta innrennsli cisplatíns er áætlað innan 6 klukkustunda.

Þegar cisplatín er gefið tvo eða fleiri daga í röð skal tryggja að að lágmarki 6 klukkustundir líði frá því að innrennsli með natríumbíósúlfati lýkur þar til næsta cisplatín-gjöf hefst.

Þegar cisplatín-innrennsli er lokið:

- Gefa skal mjög öfluga fjölyfja ógleðistillandi meðferð í bláæð 30 mínútum áður en natríumbíósúlfat er gefið, þ.e. 5,5 klst. eftir að innrennsli cisplatíns er lokið.
- Lyfið er innrennslislyf, lausn sem er tilbúin til notkunar.
- Útbúa skal tilskilinn millilítrafjöldi af natríumbíósúlfati, 80 mg/ml, í sprautu eða setja lausnina í tóman, sæfðan innrennslispoka.
- Stöðva skal vökvagjöf sem gefin er til undirbúnings fyrir cisplatín-gjöf og skola slönguna með 0,9% natríumklóríði.
- Natríumbíósúlfat skal gefið með innrennsli á 15 mínútum (6 klukkustundum eftir að innrennsli cisplatíns lýkur).
- Skola skal slönguna með 0,9% natríumklóríði og hefja svo strax vökvagjöf sem gefin er til undirbúnings fyrir cisplatín-gjöf að nýju.



CIS = cisplatín

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Nýburar yngri en 1 mánaðar vegna hættu á blóðnatríumhækkun (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum í kjölfar gjafar natríumbíósúlfats (sjá kafla 4.8). Einkenni voru m.a. útbrot, hraðtaktur, hrollur og mæði.

Natríumbíósúlfat getur innihaldið natríumsúlfít í snefilmagni. Það getur í mjög sjaldgæfum tilvikum valdið ofnæmisviðbrögðum og berkjukrampa. Næmi fyrir súlfíti er algengara hjá einstaklingum með astma heldur en þeim sem ekki eru með astma.

Andhistamín (t.d. dífenhýdramín og sterar) skulu tafarlaust vera tiltæk ef fram koma ofnæmisviðbrögð. Ef viðbrögðin eru þess eðlis að sjúklingur eigi að halda áfram að fá natríumbíósúlfat eftir næstu gjöf cisplatíns skal gefa lyfjaforgjöf með andhistamínnum og fylgjast vel með sjúklingnum.

Truflun á jafnvægi blóðsalta

Skammtur sem nemur 12,8 g/m² gefur natríumálag (sodium load) upp á 162 mmól/m², 9,6 g/m² skammtur gefur natríumálag upp á 121 mmól/m² og 6,4 g/m² skammtur gefur natríumálag upp á 81 mmól/m². Fylgjast skal vandlega með jafnvægi blóðsalta og blóðþrýstingi og ekki skal gefa natríumbíósúlfat ef grunnildi natríums í sermi er > 145 mmól/lítra áður en natríumbíósúlfat er gefið í meðferðarlotu.

Samvægi natríums er ekki fullþroskað hjá börnum < 1 mánaðar; því má ekki gefa nýburum natríumbíósúlfat (sjá kafla 4.3).

Einnig skal fylgjast með magnesíum-, kalíum- og fosfatgildum í sermi og gefa uppbótarmeðferð ef þörf krefur þar sem mikil vökvagjöf til undirbúnings gjafar krabbameinslyfja sem byggjast á cisplatíni ásamt gjöf natríumbíósúlfats getur valdið skammvinnu truflunum á blóðsaltajafnvægi.

Ógleði og uppköst

Skammvinn aukning á tíðni og alvarleika ógleði og uppkasta getur komið fram í tengslum við innrennslisgjöf natríumbíósúlfats vegna hins mikla magns natríums sem gefið er á stuttum tíma (sjá kafla 4.8). Til viðbótar við öll fyrirbyggjandi ógleðistillandi lyf sem gefin eru fyrir gjöf cisplatíns skal gefa viðbótar fjöllyfja ógleðistillandi meðferð 30 mínútum áður en natríumbíósúlfat er gefið. Ógleði og uppköst stöðvast yfirleitt fljótlega eftir að innrennsli natríumbíósúlfats er lokið.

Skert nýrnastarfsemi

Vitað er að natríumbíósúlfat skilst að verulegu leyti út um nýru (sjá kafla 5.2) og hætta á aukaverkunum af natríumbíósúlfati getur verið meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem krabbameinslyfjameðferð með cisplatíni tengist eiturverkunum á nýru skal fylgjast með nýrnastarfsemi og viðhafa varúð og náð eftirlit með blóðsöltum ef gaukulsíunarhraði (GFR) fer niður fyrir 60 ml/mín./1,73 m².

Hjálparefni með þekktu verkun

Þetta lyf inniheldur 0,25 mg/ml af bórsýru sem jafna. Bórsýra getur haft áhrif á frjósemi þegar hún er gefin í lengri tíma í skömmtum sem eru stærri en 0,2 mg/kg/sólarhring. Lyfið er gefið á bilinu 6–30

sinnu með hléum yfir 6 mánaða tímabil samhliða cisplatín-krabbameinslyfjameðferð. Að viðbætti bórsýru úr drykkjarvatni nemur magnið 0,17–0,22 mg/kg/sólarhring, eftir aldri og stærð barnsins.

Lyfið inniheldur 23 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 1,15% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Þetta jafngildir einnig 1,15–2,1% af öruggri daglegri inntöku natríums fyrir börn á aldrinum 1 til 17 ára samkvæmt Matvælaöryggisstofnun Evrópu (EFSA) sem er 1,1–2 g af natríum, og jafngildir 11,5% af öruggri daglegri inntöku natríums fyrir ungbörn á aldrinum 7 til 11 mánaða samkvæmt EFSA sem er 0,2 g af natríum. Þetta þarf að hafa í huga hjá sjúklingum sem eru á natríumskertu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Natríumþíósúlfat skal gefa að minnsta kosti 6 klst. eftir að innrennsli cisplatíns er lokið. Ekki má gefa natríumþíósúlfat þegar innrennsli cisplatíns stendur yfir lengur en 6 klukkustundir, eða ef áætlað er að gefa næsta cisplatín-innrennsli innan 6 klukkustunda (sjá kafla 4.2). Gjöf natríumþíósúlfats með þessum hætti kemur í veg fyrir hugsanlegar truflanir á virkni cisplatíns gegn æxlinu.

Ekki hafa verið gerðar neinar aðrar rannsóknir á milliverkunum. Ólíklegt er að lyfjahvarfamilliverkanir eigi sér stað þar sem gjöf þíósúlfats er stopul, lyfið er aðeins gefið tengt cisplatín-meðferð og þíósúlfat skilst hratt út á nokkrum klukkustundum eftir gjöf. Natríumþíósúlfat örvar hugsanlega CYP2B6 (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun natríumþíósúlfats á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eitruverkanir á æxlu sem tengjast innrennsli natríumþíósúlfats í bláæð (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun natríumþíósúlfats á meðgöngu.

Natríumþíósúlfat er eingöngu ætlað til notkunar samhliða cisplatín-krabbameinslyfjameðferð. Cisplatín er ekki notað á meðgöngu nema lækurinn meti áhættu hjá viðkomandi sjúklingi klínískt réttlætanalega. Sjúklingar sem fá cisplatín fá upplýsingar um nauðsyn þess að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð með cisplatíni lýkur, þar sem cisplatín er fósturvísu- og fósturskemmandi.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort natríumþíósúlfat/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungabörn. Til öryggis ætti að forðast notkun natríumþíósúlfats við brjóstgjöf.

Natríumþíósúlfat er eingöngu ætlað til notkunar ásamt cisplatín-krabbameinslyfjameðferð, á meðan á henni stendur mega konur ekki hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um áhrif natríumþíósúlfats á frjósemi. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar úr dýrarannsóknunum til að meta áhrif innrennslis natríumþíósúlfats í æð á frjósemi.

Natríumþíósúlfat er aðeins ætlað til notkunar ásamt cisplatín-krabbameinslyfjameðferð. Vitað er að meðferð með cisplatíni hefur skaðleg áhrif á frjósemi.

Þetta lyf inniheldur 0,25 mg/ml bórsýru. Bórsýra getur haft áhrif á frjósemi þegar hún er gefin í lengri tíma í skömmtum sem eru stærri en 0,2 mg/kg/sólarhring (sjá kafla 4.4).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Natríumbíósúlfat hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegasta aukaverkunin er ofnæmi, með tíðnina ≥ 1 tilvik á hverja 10 sjúklinga (11%) (sjá kafla 4.4).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint hefur verið frá með tíðnina ≥ 1 tilvik á hverja 10 sjúklinga eru uppköst (44%), ógleði (23%), blóðnatríumhækkun (19%), blóðfosfatlækkun (18%) og blóðkalíumlækkun (21%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 hér að neðan er sett upp samkvæmt MedDRA-flokkunarkerfinu (flokkun eftir líffærum og kjörheiti) og tíðni. Tíðni hefur verið skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Ónæmiskerfi	Ofnæmi	Mjög algengar (11%)
Efnaskipti og næring	Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar (21%)
	Blóðnatríumhækkun	Mjög algengar (19%)
	Blóðfosfatlækkun	Mjög algengar (18%)
	Efnaskiptablóðsýring	Algengar (3%)
	Blóðkalsíumlækkun	Algengar (7%)
Æðar	Háprýstingur	Algengar (2%)
	Lágprýstingur	Algengar (2%)
Meltingarfæri	Uppköst	Mjög algengar (44%)
	Ógleði	Mjög algengar (23%)

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ógleði og uppköst

Há tíðni ógleði og uppkasta tengist gjöf natríumbíósúlfats. Ógleði og uppköst stöðvast yfirleitt fljótlega eftir að innrennsli natríumbíósúlfats lýkur (sjá kafla 4.4).

Blóðnatríumhækkun

Skammtur sem nemur $12,8 \text{ g/m}^2$ gefur natríumálag upp á 162 mmól/m^2 , $9,6 \text{ g/m}^2$ skammtur gefur natríumálag upp á 121 mmól/m^2 og $6,4 \text{ g/m}^2$ skammtur gefur natríumálag upp á 81 mmól/m^2 . Í klínískum rannsóknum leiddu skammtar af natríumbíósúlfati sem jafngiltu þessum skömmtum til vægrar og skammvinnrar hækkunar natríumgilda í sermi, óháð aldri, líkamsyfirborði, líkamsþyngd, heildarskammti natríumbíósúlfats á sólarhring eða cisplatín-lotu. Natríumgildi ná aftur upphafsgildum 18 klst. eða 24 klst. eftir gjöf.

Truflun á jafnvægi blóðsalta

Blóðfosfatlækkun og blóðkalíumlækkun eru mjög algengar eftir meðferð með natríumbíósúlfati. Fylgjast skal vel með jafnvægi blóðsalta og blóðþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Búast má við að of stórir skammtar af natríumbíósúlfati valdi verulegri ógleði og uppköstum auk ójafnvægis í blóðsöltum, breytingum á blóðþrýstingi og blóðsýringu. Meðferð við ofskömmtun skal vera almenn stuðningsmeðferð, þar á meðal vökvagjöf og eftirlit með klínísku ástandi sjúklingsins. Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmtun natríumbíósúlfats.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: liggur ekki fyrir, ATC-flokkur: liggur ekki fyrir

Verkunarháttur

Verkunarháttur varnar natríumbíósúlfats gegn eiturrhifum á heyrnartaug eða innra eyra er ekki að fullu þekktur en getur falist í hækkuðum gildum innrænna andoxunarefna, hömlun á oxunarálagi innan frumna og beinni milliverkun milli cisplatíns og þíól-hópsins í natríumbíósúlfati sem mynda óvirkar platínutegundir.

Þegar natríumbíósúlfat og cisplatín voru saman í rækt minnkuðu *in vitro* frumuskemmandi áhrif cisplatíns á æxlisfrumur; ef natríumbíósúlfati var bætt við ræktina síðar dró úr þessum verndaráhrifum.

Lyfhrif

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um lyfhrif, umfram þær upplýsingar sem fram koma í kaflanum um verkunarhátt.

Verkun og öryggi

Verkun natríumbíósúlfats (STS) til að koma í veg fyrir eiturrhif á heyrnartaug eða innra eyra af völdum cisplatíns (CIS) var rannsökuð í tveimur fjölsetra rannsóknum þar sem 112 börn með mismunandi tegundir æxla fengu STS eftir hverja gjöf CIS. Sýnt hefur verið fram á öryggi þegar notaðir eru 1 til 5 skammtar af natríumbíósúlfati í hverri lotu krabbameinslyfjameðferðar, skammtaáætlanir voru á bilinu 1 skammtur af CIS+STS í hverri meðferðarlotu til 5 skammtar af CIS+STS í hverri meðferðarlotu.

Rannsókn 1 – lykilrannsókn

Rannsókn 1 var fjölsetra, slembiröðuð, opin samanburðarrannsókn til að meta verkun og öryggi STS við að draga úr eiturrhifum á heyrnartaug eða innra eyra hjá börnum sem fengu CIS-krabbameinslyfjameðferð við lifrarkímæxli (hepatoblastoma) með hefðbundinni áhættu. Börn á aldrinum 1 mánaðar til 18 ára með nýgreint vefjafraðilega staðfest lifrarkímæxli komu til greina. Börnunum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá STS eftir hvern skammt af CIS (CIS+STS-hópur) eða til að fá CIS eingöngu.

CIS var gefið sem innrennsli í bláæð á 6 klukkustundum. Fjórar lotur af CIS voru gefnar fyrir skurðaðgerð og tvær til viðbótar voru gefnar eftir skurðaðgerð.

Í CIS+STS-hópnum var STS gefið sem innrennsli í bláæð á 15 mínútum og hófst 6 klst. eftir að hverju CIS-innrennsli var lokið. Skammtar af STS tóku mið af þyngd barnsins sem hér segir: börn > 10 kg fengu STS-skammt sem samsvaraði 12,8 g/m², börn ≥ 5 til ≤ 10 kg fengu STS-skammt sem samsvaraði 9,6 g/m² og börn < 5 kg fengu STS-skammt sem samsvaraði 6,4 g/m².

Alls voru 129 börn skráð og 114 börnum slembiraðað í rannsókninni (61 sjúklingur í CIS+STS-hópnum og 53 sjúklingar í hópnum sem fékk CIS eingöngu). Af þeim 114 sjúklingum sem var slembiraðað voru fimm sjúklingar þar sem hætt var við þátttöku: Foreldrar tveggja sjúklinga drógu samþykki sitt til baka, sjúkdómsflokkun tveggja sjúklinga var breytt í lifrarkímæxli með mikilli áhættu og einn sjúklingur var ekki gjaldgengur.

Heyrnatap var skilgreint sem Brock-stig ≥ 1, mælt með heyrnarmati eftir lok rannsóknarmeðferðar eða við a.m.k. 3,5 ára aldur þegar unnt var að ná áreiðanlegum niðurstöðum, hvort sem kom síðar. Hlutfall barna í CIS+STS-hópnum með heyrnarskerðingu á aldrinum ≥ 3,5 ára (20 börn [35,1%]) var u.þ.b. helmingur samanborið við hópinn sem fékk CIS eingöngu (35 börn [67,3%]) (tafla 2). Einnig var lagt mat á lifun án aukaverkana og heildarlifun.

Tafla 2: Samantekt á sjúklingahópi og heyrnartapi í rannsókn 1

	CIS eingöngu	CIS+STS
Sjúklingahópur		
N (meðferðar-ákvörðunar þýði)	52	57
Aldur (ár), miðgildi (lág. m.; há. m.)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Þyngd (kg) (meðaltal, staðalfrávik)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (hópur sem fékk meðferð)	56	53
Fjöldi CIS-meðferðarlota (meðaltal, staðalfrávik)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Uppsafnaður skammtur af CIS (mg/m ²) (meðaltal, staðalfrávik)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Uppsafnaður skammtur af STS (g/m ²) (meðaltal, staðalfrávik)	--	85,149 (24,390)
Sjúklingar sem urðu fyrir heyrnartapi		
N (meðferðar-ákvörðunar þýði)	52	57
Já, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nei, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Hlutfallsleg áhætta (95% öryggisbil)		0,521 (0,349; 0,778)
p-gildi		< 0,001

Hættan á heyrnartapi var tölfræðilega marktækt minni hjá CIS+STS-hópnum samanborið við hópinn sem fékk eingöngu CIS, eða sem samsvarar 48% minni áhættu eftir meðferð með STS, sem er klínískt marktæk niðurstaða.

Við eftirfylgni sem var 4,27 ár að miðgildi var áhættuhlutfallið hjá meðferðarhópnum hvað varðar lifun án aukaverkana ([CIS+STS samanborið við CIS eingöngu]: 0,96; 95% öryggisbil: 0,42; 2,23) og fyrir heildarlifun (áhættuhlutfall: 0,48; 95% öryggisbil: 0,09; 2,61).

Rannsókn 2 – stuðningsrannsókn

Rannsókn 2 var fjölsetra, slembiröðuð, opin samanburðarrannsókn til að meta verkun og öryggi STS við að koma í veg fyrir heyrnarskerðingu hjá börnum sem fengu krabbameinslyfjameðferð með CIS til meðferðar á nýgreindu kímfrumuæxli (25,6%), lifrarkímæxli (5,6%), mænukímfrumuæxli (20,8%), taugakímæxli (20,8%), beinsarkmeini (23,2%), ATRT (atypical teratoid/rhabdoid tumour) (1,6%), æðuflækjuæxli (choroid plexus carcinoma) (0,8%) og stjarnfrumnaæxli af villivaxtargerð (anaplastic astrocytoma) (0,8%); eða öðrum illkynja sjúkdómi sem var meðhöndlaður með CIS; 7,5% höfðu áður fengið geislameðferð á höfuðsvæði. Börn á aldrinum 1 árs til 18 ára sem áttu að fá krabbameinslyfjameðferð sem fól í sér uppsafnaðan skammt af CIS ≥ 200 mg/m², þar sem gefa átti staka skammta af CIS með innrennsli á ≤ 6 klst. komu til greina. Börnunum var slembiraðað í

hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort STS 6 klukkustundum eftir hvern skammt af CIS (CIS+STS) eða krabbameinslyfjameðferð sem innihélt CIS án þess að fá STS á eftir (CIS eingöngu).

CIS var gefið í samræmi við þær verklagsreglur við krabbameinsmeðferð sem voru í gildi á hverjum stað fyrir sig á þeim tíma. Þegar meðferðin fól í sér endurtekna dagskammta af CIS var gert ráð fyrir að í minnsta lagi 10 klukkustundir liðu frá hverju STS-innrennsli fram að upphafi CIS-innrennslis næsta dag.

Hjá CIS+STS-hópnum var STS í skammtinum 10,2 g/m² gefið með innrennsli í bláæð á 15 mínútum og hófst 6 klukkustundum eftir að hverju CIS-innrennsli lauk. Hjá börnum sem fengu CIS-skammt sem miðaður var við kg líkamsþyngdar vegna ungs aldurs eða lítillar líkamsþyngdar var skammtur STS minnkaður í 341 mg/kg.

Aðal endapunkturinn var hlutfallsleg tíðni heyrnartaps í hópnum sem fékk CIS+STS samanborið við hópinn sem fékk eingöngu CIS, eins og skilgreint var með samanburði á ASHA-viðmiðum (American Speech-language-Hearing Association) sem metin voru í upphafi og 4 vikum eftir síðustu meðferðarlötu cisplatíns. Heildarlifun og lifun án aukaverkana þ.e. hvort framþróun æxlisvaxtar / ný illkynja æxli sem tóku sig upp aftur/ ný illkynja æxli sem komu fram síðar var til staðar eða ekki, voru einnig metin.

Alls var 131 barn skráð og 125 börnum var slembiraðað í rannsókninni (61 sjúklingur í CIS+STS-hópnum og 64 sjúklingar í hópnum sem fékk CIS eingöngu). Af 125 sjúklingum sem var slembiraðað hættu tveir sjúklingar í rannsókninni áður en meðferð hófst: Foreldrar eins sjúklings drógu samþykki sitt til baka, og einn sjúklingur var tekinn úr rannsókninni samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Hjá þeim 104 sjúklingum sem fengu heyrnarmat bæði í upphafi og við 4 vikna eftirfylgni var hlutfall barna í CIS+STS-hópnum með heyrnartap (14 sjúklingar [28,6%]) u.þ.b. helmingur af hlutfalli í hópnum sem fékk CIS eingöngu (31 sjúklingur [56,4%]) (tafla 3).

Tafla 3: Yfirlit yfir sjúklingahópa og heyrnartap í rannsókn 2

	CIS eingöngu	CIS+STS
Sjúklingahópur		
N (meðferðar-ákvörðunar þýði)	64	61
Aldur (ár), miðgildi (lág. m.; há. m.)	8,3 (1; 18)	10,7 (1; 18)
N (meðferðar-ákvörðunar þýði)	64	59
Þyngd (kg) (meðaltal, staðalfrávik)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (öryggishópur)	64	59
Fjöldi CIS-meðferðarlötu (meðaltal, staðalfrávik)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Uppsafnaður skammtur af CIS (mg/m ²) (meðaltal, staðalfrávik)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Uppsafnaður skammtur af STS (g/m ²) (meðaltal, staðalfrávik)	--	108,23 (80,24)
Sjúklingar sem urðu fyrir heyrnartapi		
N (virknihópur)	55	49
Já, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nei, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Hlutfallsleg áhætta (95% öryggisbil)		0,516 (0,318; 0,839)
p-gildi		0,0040

Hættan á heyrnartapi var tölfræðilega marktækt minni hjá CIS+STS-hópnum samanborið við hópinn sem fékk eingöngu CIS, eða sem samsvarar 48% minni áhættu eftir meðferð með STS, sem er klínískt marktæk niðurstaða.

Við eftirfylgni sem var að miðgildi 5,33 ár var áhættuhlutfall fyrir lifun án aukaverkana hjá hópunum ([CIS+STS samanborið við CIS eingöngu]: 1,27; 95% öryggisbil: 0,73; 2,18). Mismunur á heildarlifun kom fram (áhættuhlutfall: 1,79; 95% öryggisbil: 0,86; 3,72). Hjá sjúklingum sem flokkaðir voru með staðbundinn sjúkdóm post-hoc var áhættuhlutfall fyrir lifun án aukaverkana hjá hópunum (1,02; 95% öryggisbil: 0,49; 2,15) og fyrir heildarlifun (áhættuhlutfall: 1,23; 95% öryggisbil: 0,41; 3,66).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Natríumbíósúlfat frásogast illa eftir inntöku og verður að gefa í bláæð. Plasmabéttni natríumbíósúlfats er mest við lok natríumbíósúlfat-innrennslis, þéttin minnkar síðan hratt og er lokahelmingunartími brotthvarfs um það bil 50 mínútur. Innan þriggja til sex klukkustunda eftir að innrennslis lýkur eru gildin aftur orðin eins og þau voru fyrir gjöfina. Meira en 95% af útskilnaði natríumbíósúlfats í þvagi verður fyrstu fjórar klukkustundirnar eftir gjöf. Þess vegna verður engin uppsöfnun í plasma þegar natríumbíósúlfat er gefið tvo daga í röð.

Hámarksþéttni natríumbíósúlfats í plasma hjá börnum og fullorðnum var um það bil 13 mM eftir skammt sem jafngildi 12,8 g/m², gefinn á 15 mínútum með innrennslis. Plasmabéttni bíósúlfats breytist í réttu hlutfalli við skammta. Aldur virtist hvorki hafa áhrif á hámarks plasmabéttni natríumbíósúlfats né lækkun gildanna í kjölfarið. Lyfjahvarfalíkan fyrir þýði sem tók til vaxtar- og þroskabreyta fyrir börn leiddi í ljós að áætluð plasmabéttni natríumbíósúlfats við lok innrennslis var stöðug við ráðlagða skammta fyrir viðkomandi aldur og líkamsþyngd.

Dreifing

Natríumbíósúlfat binst ekki plasmapróteinum í mönnum. Natríumbíósúlfat er ólífrænt salt og bíósúlfat anjónir fara ekki auðveldlega yfir himnur. Dreifingarrúmmálið virðist því að mestu bundið við utanfrumurými og er áætlað 0,23 l/kg hjá fullorðnum. Hjá dýrum hefur komið í ljós að natríumbíósúlfat dreifist til kuðungs. Dreifing yfir blóðheilaproskuld eða fylgju virðist engin eða takmörkuð. Bíósúlfat er innrænt efni sem er til staðar í öllum frumum og líffærum. Innræn gildi bíósúlfats í sermi voru $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ hjá fullorðnum sjálfboðaliðum.

Umbrot

Umbrotsefni natríumbíósúlfats hafa ekki verið ákvörðuð sem hluti af klínískum rannsóknum. Bíósúlfat er innræn milliafurð í umbrotum aminosýra sem innihalda brennistein. CYP-ensím eiga ekki þátt í umbrotum bíósúlfats; það umbrotnar fyrir tilstilli bíósúlfat-brennisteintransferasa og bíósúlfat-redúktasa í súlfít, sem oxast hratt í súlfat.

Brotthvarf

Natríumbíósúlfat (bíósúlfat) skilst út með gaukslíun. Eftir gjöf eru gildi bíósúlfats í þvagi há og um það bil helmingur af skammti natríumbíósúlfats skilst óbreyttur út í þvagi, næstum allur útskilnaðurinn á sér stað á fyrstu 4 klukkustundunum eftir gjöf. Úthreinsun bíósúlfats um nýru var sambærileg við úthreinsun inúlíns, ef lítið var til gaukslíunarhraða.

Útskilnaður á innrænu bíósúlfati í galli var mjög lítill og jókst ekki eftir að natríumbíósúlfat var gefið. Engar rannsóknir á massajafnvægi hafa verið gerðar en gert er ráð fyrir að úthreinsun utan nýrna leiði aðallega til útskilnaðar súlfata um nýru. Lítil hluti af súlfanbrennisteini natríumbíósúlfats getur orðið hluti af innrænum efnaskiptum brennisteins í frumum.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum í blóðskilun var heildarúthreinsun natríumbíósúlfats $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/mín./kg}$ (utan skilunar) samanborið við $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/mín./kg}$ hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þessi úthreinsun var í grundvallaratriðum svipuð úthreinsun utan nýrna hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ($1,86 \pm$

0,45 ml/mín./kg). Ef engin gauksíun var til staðar hjá sjúklingum í blóðskilun leiddi þetta aðeins til um 25% aukningar á hámarksþéttni þíósúlfats í plasma og næstum tvöfaldrar aukningar á heildarútsetningu. Plasmabéttni þíósúlfats er talin vera mikilvægasta breytan sem tengist verkun lyfsins. Auk þess eru algengustu aukaverkanirnar taldar tengjast natríumálagi við gjöf natríumþíósúlfats og samhliða ójafnvægi í blóðsöltum (sjá kafla 4.4). Forklínískar rannsóknir bentu til þess að skammtatakmarkandi bráð áhrif tengdust natríuminntöku. Natríumþíósúlfat er aðeins ætlað til notkunar ásamt cisplatín-krabbameinslyfjameðferð. Cisplatín má ekki nota hjá sjúklingum með fyrirbyggjandi skerta nýrnastarfsemi og natríumþíósúlfat er ekki gefið utan cisplatín-meðferðar.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun natríumþíósúlfats hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hins vegar er virkni þíósúlfatbrennisteins-transferasa/-redúktasa útbreidd og er m.a. til staðar í vefjum eins og rauðum blóðkornum, lifur, nýrum, þörmum, vöðvum og heila. Þar af leiðandi eru breytingar á lyfjahvörfum þíósúlfats hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi líklega takmarkaðar og hafa ekki klínísk áþýðingu.

Milliverkunarrannsóknir

Natríumþíósúlfat binst ekki plasmapróteinum í mönnum. Efnafræðilegir eiginleikar natríumþíósúlfats, ásamt vísbendingum um að natríumþíósúlfat dreifist ekki auðveldlega yfir himnur og skilst út með gauksíun, gera það að verkum að milliverkanir við ferjur sem flytja lyf um himnur eru ólíklegar.

In vitro rannsóknir

Cýtókróm P450-ensím

Natríumþíósúlfat örvar CYP2B6 en ekki CYP1A2 eða CYP3A4. Við klínískt marktæka þéttni er natríumþíósúlfat ekki hemill fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkanir á erfðafni

Natríumþíósúlfat hafði ekki eiturverkanir á erfðafni í *in vitro* öfugu stökkbreytingarprófi hjá bakteríum (Ames-prófi) með eða án efnaskiptavirkjunar og olli ekki litningaskemmdum í *in vitro* greiningu á spendýrafrumum (skipti á systurlitningi) þar sem notast var við eartilfrumur úr blóði hjá mönnum.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Langtímarannsóknir hjá dýrum til að meta hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif natríumþíósúlfats hafa ekki verið gerðar.

Skert frjósemi

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar úr dýrarannsóknnum til að meta áhrif innrennslis natríumþíósúlfats í æð á frjósemi.

Eiturverkanir á þroska

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar úr dýrarannsóknnum til að meta hættu á skaðlegum áhrifum á þroska vegna innrennslis natríumþíósúlfats í æð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Bórsýra
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til stillingar á sýrustigi)
Natríumhýdroxíð (til stillingar á sýrustigi)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir opnun. Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2 °C–8 °C.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við stýrðan stofuhita fyrir lyf sem geymd eru í innrennislispokum úr pólývínýlklóríði, etýlenvínýlasetati og pólýólefini.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 ml hettuglös úr glæru gleri af gerð I, innsiglið með klóruðum bútýlgúmmítappa og álflipa. Hvert hettuglas inniheldur 100 ml af innrennislislyfi, lausn.

Hettuglösín eru í öskjum með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið er sæft innrennislislyf, lausn sem er tilbúin til notkunar.

Hvert hettuglas er eingöngu einnota og ónotaðri lausn skal farga.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1734/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Pedmarqsi 80 mg/ml innrennslislyf, lausn
natríumbíósúlfat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 8 g af natríumbíósúlfati.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: bórsýra, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

1 hettuglas
8 g/100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð. Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota Pedmarqsi fyrir nýbura yngri en 1 mánaðar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1734/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Pedmarqsi 80 mg/ml innrennslislyf, lausn
natríumbíósúlfat

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 100 ml hettuglas inniheldur 8 g af natríumbíósúlfati.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: bórsýra, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

1 hettuglas
8 g/100 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð. Eingöngu einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Ekki má nota Pedmarqsi fyrir nýbura yngri en 1 mánaðar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/23/1734/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Pedmarqsi 80 mg/ml innrennslislyf, lausn natríumbíósúlfat

Lestu allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barnið þitt fáir lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá þér eða barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Pedmarqsi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Pedmarqsi
3. Hvernig nota á Pedmarqsi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Pedmarqsi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Pedmarqsi og við hverju það er notað

Pedmarqsi inniheldur virka efnið natríumbíósúlfat.

Pedmarqsi er notað til að draga úr hættu á heyrnartapi af völdum krabbameinslyfsins cisplatíns. Það er gefið börnum og unglingum á aldrinum 1 mánaðar til 18 ára sem fá cisplatín við æxlum sem ekki hafa dreift sér til annarra svæða líkamans.

2. Áður en byrjað er að nota Pedmarqsi

Ekki má gefa Pedmarqsi

ef barnið er:

- með ofnæmi fyrir natríumbíósúlfati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- yngra en 1 mánaðar gamalt

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú eða barnið þitt færð Pedmarqsi ef barnið:

- hefur fengið ofnæmisviðbrögð eins og útbrot, ofsakláða eða öndunarerfiðleika eftir fyrri skammt af natríumbíósúlfati
- er með þekkt ofnæmi fyrir efnum sem kallast súlfít – það getur þýtt að þú eða barnið sé líklegra til að fá ofnæmisviðbrögð við lyfinu
- er með skerta nýrnastarfsemi eða alvarlegan nýrnasjúkdóm
- þarf að vera á saltsnaudu mataræði vegna annars sjúkdóms/heilsuvanda

Notkun annarra lyfja samhliða Pedmarqsi

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota.

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki má gefa lyfið ef þú eða barnið þitt er barnshafandi (eða gæti verið barnshafandi), eða með barn á brjósti. Lyfið er aðeins gefið eftir cisplatín-krabbameinslyfjameðferð og cisplatín getur skaðað fóstur /

ungbarn. Ræddu við lækinn um hvort þörf sé á getnaðarvörnum bæði meðan á meðferð stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Pedmarqsi inniheldur bórsýru

Þetta lyf inniheldur bórsýru sem getur dregið úr frjósemi ef hún er gefin í lengri tíma.

Pedmarqsi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 23 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum ml. Þetta jafngildir 1–2% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu fyrir börn á aldrinum 1 til 17 ára og 12% fyrir ungbörn á aldrinum 7 til 11 mánaða.

3. Hvernig nota á Pedmarqsi

Áður en þú eða barnið færð þetta lyf verður þér/því gefið ógleðilyf til að koma í veg fyrir uppköst.

Lyfið er lausn sem lækni eða hjúkrunarfræðingur gefur sem innrennsli (dreypi) í bláæð. Þetta er venjulega gert í gegnum miðlægan bláæðalegg sem liggur inn í bláæð á brjóstakassa. Innrennslið er gefið á 15 mínútum. Meðferðin byrjar 6 klukkustundum eftir að cisplatínskammti er lokið.

Skammturinn af lyfinu er fundinn út frá stærð þinni (líkamsyfirborði) í m², sem er reiknuð út frá hæð og þyngd. Ráðlagður skammtur hjá einstaklingum sem vega 10 kg eða meira er 12,8 g á m²; minni skammtar eru gefnir þeim sem vega minna en 10 kg. Læknirinn mun ákvarða réttan skammt fyrir þig eða barnið þitt.

Ef þú eða barnið þitt fáið meira af Pedmarqsi en mælt er fyrir um

Þar sem heilbrigðisstarfsfólk hefur ákvarðað skammtinn og athugað hann er ólíklegt að þú eða barnið þitt fái rangan skammt. Ef um ofskömmtun er að ræða gætir þú eða barnið þitt fundið fyrir ógleði, uppköstum, breytingum á gildum natríums, fosfats eða kalíums í blóði, breytingum á blóðþrýstingi eða súru blóði (efnaskiptablóðsýring) sem getur valdið ógleði, uppköstum, sljóleika og mæði. Læknirinn gæti ávísað þér eða barninu þínu viðeigandi einkenameðferð til að meðhöndla þessar aukaverkanir.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú eða barnið þitt fær alvarleg ofnæmisviðbrögð við lyfinu með einkennum á borð við húðútbrot, þyngsli fyrir brjósti, blísturshljóð við öndun, mæði eða kuldatilfinningu skal láta lækni eða hjúkrunarfræðing vita tafarlaust.

Aðrar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun lyfsins eru yfirleitt vægar. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram hjá þér eða barninu þínu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Uppköst
- Lækkuð gildi fosfats eða kalíums í blóðprufum
- Hækkuð gildi natríums í blóðprufum

Algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Hækkaður eða lækkaður blóðþrýstingur
- Lækkuð gildi kalsíums í blóðprufum
- Súrt blóð (efnaskiptablóðsýring) sem getur valdið ógleði, uppköstum, sljóleika og mæði

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Pedmarqsi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Pedmarqsi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er natríumbíósúlfat á vatnsfríu formi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - bórsýra (0,25 mg/ml)
 - vatn fyrir stungulyf
 - saltsýra og natríumhýdroxíð til að stilla sýrustig (sjá kafla 2, Pedmarqsi inniheldur natríum).

Lýsing á útliti Pedmarqsi og pakkningastærðir

Lyfið er innrennislislyf, lausn.

Lyfið er tær og litlaus sæfð lausn í glærum hettuglösum úr gleri sem innsigluð eru með gúmmítappa og innsiglisflipa úr áli. Hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru **einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum**:

Skammtar og lyfjagjöf

Tími lyfjagjafar með hliðsjón af tímasetningu cisplatín-gjafar

Afar mikilvægt er að tímasetning gjafar natríumbíósúlfats taki mið af tímasetningu gjafar cisplatín-krabbameinslyfsins.

Ef natríumbíósúlfat er gefið:

- Innan við 6 klukkustundum eftir að innrennsli cisplatíns lýkur: getur það dregið úr virkni cisplatíns gegn æxlinu
- Meira en 6 klukkustundum eftir að innrennsli cisplatíns lýkur: er hugsanlegt að dragi úr virkni þess til að koma í veg fyrir eiturrhif á heyrnartaug eða innra eyra.

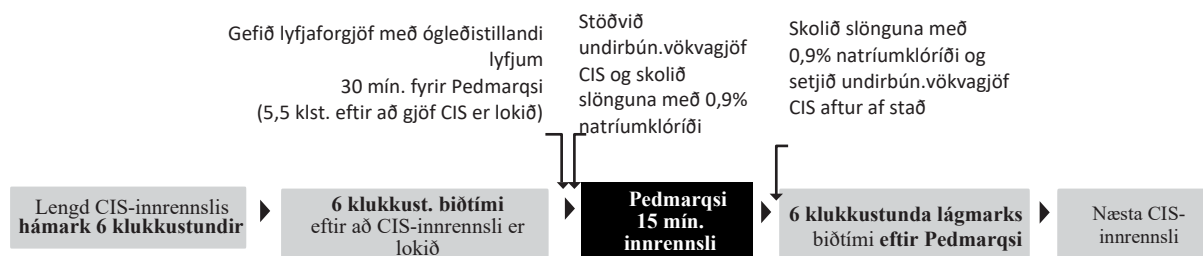
Aðeins má nota natríumbíósúlfat ef innrennsli cisplatíns tók 6 klukkustundir eða skemur. Ekki má nota natríumbíósúlfat ef:

- Innrennsli cisplatíns tekur meira en 6 klukkustundir, eða
- Ef næsta innrennsli cisplatíns er áætlað innan 6 klukkustunda.

Þegar cisplatín er gefið tvo eða fleiri daga í röð skal tryggja að að lágmarki 6 klukkustundir líði frá því að innrennsli með natríumbíósúlfati lýkur þar til næsta cisplatín-gjöf hefst.

Þegar cisplatín-innrennsli er lokið:

- Gefa skal mjög öfluga fjöllyfja ógleðistillandi meðferð í bláæð 30 mínútum áður en natríumbíósúlfat er gefið, þ.e. 5,5 klst. eftir að innrennsli cisplatíns er lokið.
- Lyfið er innrennslislyf, lausn sem er tilbúin til notkunar.
- Útbúa skal tilskilinn millilítrafjöldi af natríumbíósúlfati, 80 mg/ml, í sprautu eða setja lausnina í tóman, sæfðan innrennslispoka.
- Stöðva skal vökvagjöf sem gefin er til undirbúnings fyrir cisplatín-gjöf og skola slönguna með 0,9% natríumklóríði.
- Natríumbíósúlfat skal gefið með innrennsli á 15 mínútum (6 klukkustundum eftir að innrennsli cisplatíns lýkur).
- Skola skal slönguna með 0,9% natríumklóríði og hefja svo strax vökvagjöf sem gefin er til undirbúnings fyrir cisplatín-gjöf að nýju.



CIS = cisplatín

Sjá mikilvægar upplýsingar um tímasetningu lyfjagjafar með natríumbíósúlfati í „Tími lyfjagjafar með hliðsjón af tímasetningu cisplatín-gjafar“.

Lyfið kemur í einnota hettuglasi sem inniheldur 8 g sem 80 mg/ml. Ráðlagður skammtur af natríumþíósúlfati til að fyrirbyggja eiturrhif á heyrnartaug eða innra eyra af völdum cisplatíns byggist á þyngd og er aðlagður með hliðsjón af líkamsyfirborði samkvæmt töflunni hér fyrir neðan:

Líkamsþyngd	Skammtur	Magn
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 til 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Leiðbeiningar um notkun, meðhöndlun og förgun

Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar í eitt skipti. Farga skal öllum leifum lausnarinnar í samræmi við gildandi reglur.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við stýrðan stofuhita fyrir lyf sem geymd eru í innrennslispokum úr pólývínýlklóríði, etýlenvínýlasetati og pólýólefini.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir opnun. Ef það er ekki notað tafarlaust er geymslutími og geymsluaðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti almennt ekki að fara yfir 24 klst. við 2 til 8 °C.