

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Pedmarqsi 80 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass på 100 ml inneholder 8 g natriumtiosulfat som et vannfritt salt.

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 80 mg natriumtiosulfat.

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver ml infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,25 mg borsyre og 23 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Infusjonsvæske, oppløsning er en klar og fargeløs oppløsning i hovedsak fri for partikler, med en pH på 7,7–9,0 og en osmolalitet på 980–1 200 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Pedmarqsi er indisert til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet hos pasienter 1 måned til < 18 år med lokaliserte, ikke-metastatiske, faste svulster.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pedmarqsi er kun beregnet til sykehusbruk, under tilsyn av en kvalifisert lege.

#### Dosering

Den anbefalte dosen av natriumtiosulfat til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate i henhold til tabellen nedenfor:

Kroppsvekt	Dose	Volum
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 mL/m <sup>2</sup>
5 til 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 mL/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 mL/m <sup>2</sup>

Forbehandling med antiemetika anbefales for å redusere forekomsten av kvalme og oppkast (se pkt. 4.4).

#### Spesielle populasjoner

*For tidlig fødte og nyfødte barn fra fødsel og inntil 1 måned gammel.*

Natriumtiosulfat er kontraindisert hos for tidlig fødte og nyfødte barn født til termin fra fødsel til under 1 måneds alder (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). På grunn av natriuminnholdet i natriumtiosulfat er det økt risiko for bivirkninger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

### Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

### Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

På grunn av den hypertone formuleringen, anbefales administrering gjennom en sentral vene.

Kun til engangsbruk

Natriumtiosulfat administreres som en infusjon over 15 minutter.

### Administrasjonstidspunkt i forhold til cisplatin

Tidspunktet for administrering av natriumtiosulfat i forhold til kjemoterapi med cisplatin er kritisk. Hvis natriumtiosulfat administreres:

- Mindre enn 6 timer etter avsluttet cisplatin-infusjon: kan det redusere cisplatinets effekt mot svulsten
- Mer enn 6 timer etter avsluttet cisplatin-infusjon: vil det muligens ikke være effektivt for å forhindre ototoksisitet

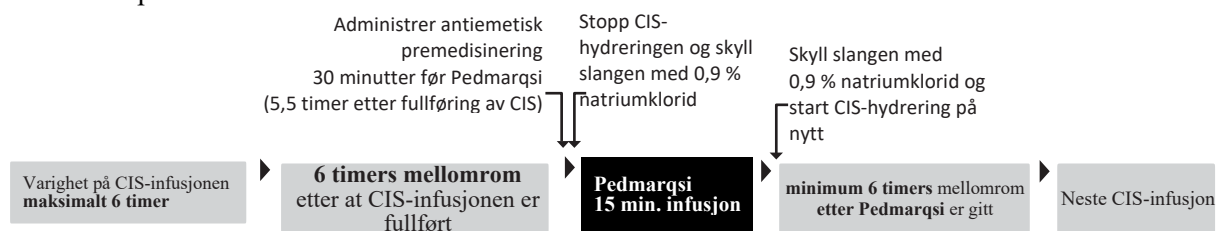
Bruk bare natriumtiosulfat etter cisplatin-infusjon med varighet 6 timer eller mindre. Ikke bruk natriumtiosulfat hvis:

- Cisplatin-infusjonen overstiger 6 timer, eller
- Det er planlagt en påfølgende cisplatin-infusjon innen 6 timer

Hvis cisplatin skal administreres på påfølgende dager, må det sikres minst 6 timers mellomrom etter natriumtiosulfat -infusjonen før neste cisplatin-infusjon gis.

Etter avsluttet cisplatin-infusjon:

- Gi en svært effektiv intravenøs antiemetisk behandling med flere legemidler 30 minutter før administrering av natriumtiosulfat – det vil si 5,5 timer etter fullføring av cisplatin-infusjonen.
- Dette legemidlet er en infusjonsvæske, oppløsning
- Forbered den nødvendige mengden natriumtiosulfat, 80 mg/ml, i en sprøyte eller tilfør væsken til en tom, steril infusjonspose
- Stopp cisplatin-hydreringsvæsken og skyll slangen med natriumklorid 0,9 %
- Infunder natriumtiosulfat over 15 minutter (6 timer etter fullført cisplatin-infusjon)
- Skyll slangen med natriumklorid 0,9 % og start cisplatin-hydreringen på nytt umiddelbart etterpå



CIS = cisplatin

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.

- Nyfødte under 1 måned på grunn av risikoen for hypernatremi (se pkt. 4.4).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Overfølsomhet

Det er rapportert om overfølsomhetsreaksjoner i kliniske studier etter administrering av natriumtiosulfat (se pkt. 4.8). Symptomene inkluderte utslett, takykardi, frysninger og dyspné.

Natriumtiosulfat kan inneholde en spormengde av natriumsulfitt. Det kan i sjeldne tilfeller forårsake flere overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasme. Sulfittsensitivitet ses oftere hos astmatikere enn hos ikke-astmatikere.

Antihistaminer (f.eks. difenhydramin og steroider) bør være umiddelbart tilgjengelige for administrering i tilfelle en allergisk reaksjon. Dersom reaksjonen er slik at pasienten skal fortsette med natriumtiosulfat etter neste cisplatin-administrasjon, bør premedisinering med antihistaminer gis og pasienten observeres nøye.

##### Elektrolyttforstyrrelser

En dose på 12,8 g/m<sup>2</sup> gir en natriumbelastning på 162 mmol/m<sup>2</sup>, en dose på 9,6 g/m<sup>2</sup> gir en natriumbelastning på 121 mmol/m<sup>2</sup> og en dose på 6,4 g/m<sup>2</sup> gir en natriumbelastning på 81 mmol/m<sup>2</sup>. Elektrolyttbalanse og blodtrykk bør overvåkes nøye, og natriumtiosulfat bør ikke gis hvis serumnatrium er > 145 mmol/liter ved baseline før natriumtiosulfat administreres innenfor en behandlingssyklus.

Pasienter < 1 måned har mindre velutviklet natriumhomeostase, og natriumtiosulfat er derfor kontraindisert hos nyfødte (se pkt. 4.3).

Serumnivåer av magnesium, kalium og fosfat bør også overvåkes, og tilskudd gis om nødvendig, da kombinasjonen av væskebelastning i forbindelse med cisplatinbasert kjemoterapi og administrering av natriumtiosulfat kan forårsake forbigående elektrolyttforstyrrelser.

##### Kvalme og oppkast

Forbigående økning i forekomst og alvorlighetsgrad av kvalme og oppkast kan observeres med natriumtiosulfat-infusjon på grunn av de høye natriumnivåene som administreres over en kort tidsperiode (se pkt. 4.8). I tillegg til eventuelle profylaktiske antiemetika administrert før administrering av cisplatin, bør ytterligere kombinasjonsbehandling med antiemetika gis over 30 minutter før administrering av natriumtiosulfat. Kvalme og oppkast har en tendens til å gi seg like etter at natriumtiosulfat-infusjonen er avsluttet.

##### Nedsatt nyrefunksjon

Det er kjent at natriumtiosulfat i stor grad utskilles av nyrene (se pkt. 5.2), og risikoen for bivirkninger av natriumtiosulfat kan være større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Daa kjemoterapi med cisplatin er assosiert med nyretoksisitet, bør nyrefunksjonen overvåkes og forsiktighet utvises gjennom nøye overvåking av elektrolytter hvis den glomerulære filtrasjonsraten (GFR) faller under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

##### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,25 mg/ml borsyre som buffer. Borsyre kan påvirke fertilitet når den administreres kronisk i doser høyere enn 0,2 mg/kg/dag. Legemidlet administreres mellom 6–30 ganger periodisk over en 6-måneders periode i forbindelse med kjemoterapi med cisplatin. Sammen med borsyre fra drikkevann utgjør dette 0,17–0,22 mg/kg/dag avhengig av alderen og størrelsen på barnet.

Dette legemidlet inneholder 23 mg natrium per ml, som tilsvarer 1,15 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person. Dette tilsvarer også 1,15–2,1 % av verdien som Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet, EFSA, har fastsatt som akseptabelt daglig inntak på 1,1–2 g natrium for barn i alderen 1 til 17 år og tilsvarende 11,5 % av EFSA's akseptable daglige inntak på 0,2 g hos babyer i alderen 7 til 11 måneder. Dette må tas i betraktning for pasienter på en kontrollert natriumdiett.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Natriumtiosulfat bør kun gis minst 6 timer etter avsluttet cisplatin-infusjon. Natriumtiosulfat bør ikke gis når cisplatin infunderes over mer enn 6 timer eller hvis det er planlagt en påfølgende cisplatin-infusjon innen 6 timer (se pkt. 4.2). Den forsinkede administreringen forhindrer potensiell interferens med cisplatins kjemoterapieffekt mot svulsten.

Ingen andre interaksjonsstudier har blitt utført. Relevante farmakokinetiske interaksjoner er usannsynlige ettersom administrering av tiosulfat er sjelden, kun i forbindelse med cisplatin og tiosulfat elimineres raskt innen timer etter administrering. Natriumtiosulfat inducerer potensielt CYP2B6 (se pkt. 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av natriumtiosulfat hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet ved intravenøs infusjon av natriumtiosulfat (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av natriumtiosulfat under graviditet.

Natriumtiosulfat er kun beregnet til å administreres i forbindelse med kjemoterapi med cisplatin. Cisplatin brukes ikke under graviditet med mindre klinikerens anser risikoen hos en pasient som klinisk berettiget. Pasienter som får cisplatin, advares om behovet for å bruke hensiktsmessig prevensjon under behandling og i 6 måneder etter cisplatinbehandling, da cisplatin er embryotoksisk og føtotoksisk.

##### Amming

Det er ukjent om natriumtiosulfat /metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av natriumtiosulfat under amming.

Natriumtiosulfat er kun ment å gis i forbindelse med kjemoterapi med cisplatin, hvor amming er kontraindisert hos kvinnelige pasienter.

##### Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data om effekten av natriumtiosulfat på fertilitet. Det er utilstrekkelig informasjon fra dyrestudier til å vurdere effekten som intravenøs infusjon av natriumtiosulfat har på fertiliteten.

Natriumtiosulfat er kun beregnet til å administreres i forbindelse med kjemoterapi med cisplatin. Cisplatinbehandling er kjent for å ha negativ påvirkning på fertiliteten.

Dette legemidlet inneholder 0,25 mg/ml borsyre som kan påvirke fertiliteten når det administreres kronisk i doser større enn 0,2 mg/kg/dag (se pkt. 4.4).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Natriumtiosulfat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den mest alvorlige bivirkningen er overfølsomhet, observert med en frekvens på  $\geq 1$  tilfelle per 10 pasienter (11 %) (se pkt. 4.4).

De vanligst rapporterte bivirkningene med en frekvens på  $\geq 1$  tilfelle per 10 pasienter er oppkast (44 %), kvalme (23 %), hypernatremi (19 %), hypofosfatemi (18 %) og hypokalemi (21 %).

### Bivirkningstabell

Tabell 1 nedenfor er i henhold til MedDRA-systemet for organsystemklassifisering (SOC) og foretrukket term-nivå, samt frekvens. Frekvenskategorier er definert i henhold til den følgende konvensjonen: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering angis bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

**Tabell 1. Bivirkninger**

Organklassesytem	Uønskede effekter	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Svært vanlige (11 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Svært vanlige (21 %)
	Hypernatremi	Svært vanlige (19 %)
	Hypofosfatemi	Svært vanlige (18 %)
	Metabolsk acidose	Vanlige (3 %)
	Hypokalsemi	Vanlige (7 %)
Karsykdommer	Høyt blodtrykk	Vanlige (2 %)
	Hypotensjon	Vanlige (2 %)
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Svært vanlige (44 %)
	Kvalme	Svært vanlige (23 %)

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Kvalme og oppkast*

Administrasjon av natriumtiosulfat er assosiert med høy forekomst av kvalme og oppkast. Kvalmen og oppkastet har en tendens til å gi seg like etter at natriumtiosulfat-infusjonen er avsluttet (se pkt. 4.4).

#### *Hypernatremi*

En dose på  $12,8\text{ g/m}^2$  gir en natriumbelastning på  $162\text{ mmol/m}^2$ , en dose på  $9,6\text{ g/m}^2$  gir en natriumbelastning på  $121\text{ mmol/m}^2$  og en dose på  $6,4\text{ g/m}^2$  gir en natriumbelastning på  $81\text{ mmol/m}^2$ . I kliniske studier resulterte doser av natriumtiosulfat tilsvarende disse i en liten, forbigående økning i serumnatriumnivåer, uavhengig av alder, kroppsoverflate, kroppsvekt, total daglig dose natriumtiosulfat eller cisplatinsyklus. Natriumnivået går tilbake til baseline innen 18 timer eller 24 timer etter administrering.

#### *Elektrolyttforstyrrelser*

Hypofosfatemi og hypokalemi er svært vanlig etter behandling med natriumtiosulfat. Elektrolyttbalansen og blodtrykket bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

### **4.9 Overdosering**

Overdosering med natriumtiosulfat kan forventes å gi alvorlig kvalme og oppkast samt elektrolyttforstyrrelser, endringer i blodtrykk og acidose. Behandling av en overdose bør bestå av generelle støttende tiltak, inkludert administrering av væske og observasjon av pasientens kliniske status. Der finnes ingen spesifikk motgift mot overdosering med natriumtiosulfat.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: **ennå ikke tildelt**, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

#### Virkningsmekanisme

Mekanismen for beskyttelse mot ototoksisitet med natriumtiosulfat er ikke fullt ut forstått, men kan omfatte økning i nivåene av endogene antioksidanter, inhibering av intracellulær oksidativt stress, og direkte interaksjon mellom cisplatin og tiolgruppen i natriumtiosulfat for å produsere inaktive platinaspesier.

Samtidig inkubasjon av natriumtiosulfat med cisplatin reduserte cytotoxisiteten til cisplatin mot svulstceller *in vitro*; forsinkelse av tilsetningen av natriumtiosulfat til disse kulturene forhindret den beskyttende effekten.

#### Farmakodynamiske effekter

Det er ingen klinisk farmakodynamisk informasjon tilgjengelig utover det som er gitt i avsnittet om virkningsmekanisme.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten natriumtiosulfat (STS) har for å forhindre cisplatin (CIS)-indusert ototoksisitet ble studert i to multisenterstudier der 112 pediatriske pasienter med ulike typer faste svulster ble behandlet med STS etter hver administrering av CIS. Sikkerhet er etablert ved bruk av 1 til 5 doser natriumtiosulfat per kjemoterapisyklus, med regimer som varierer fra 1 dose CIS+STS per syklus til 5 doser CIS+STS per syklus.

#### *Studie 1 – pivotalstudie*

Studie 1 var en multisenter, randomisert, kontrollert, åpen studie for å vurdere effekten og sikkerheten til STS for å redusere ototoksisitet hos barn som fikk CIS-kjemoterapi for hepatoblastom med standard risiko (SR-HB). Barn mellom 1 måned og 18 år med histologisk bekreftet nydiagnostisert HB var kvalifisert. Barna ble randomisert 1:1 til å få STS etter hver CIS-dose (CIS+STS-armen) eller til å få CIS alene.

CIS ble administrert som en intravenøs infusjon over 6 timer. Det ble gitt fire kurer med CIS før operasjonen og 2 ytterligere kurer ble gitt etter- kirurgi.

I CIS+STS-armen ble den intravenøse STS-infusjonen administrert over 15 minutter, med start 6 timer etter fullføring av hver CIS-infusjon. Dosene med STS var avhengig av barnets vekt som følger: barn

> 10 kg fikk tilsvarende 12,8 g/m<sup>2</sup> STS, barn ≥ 5 til ≤ 10 kg fikk tilsvarende 9,6 g/m<sup>2</sup> STS, og barn < 5 kg fikk tilsvarende 6,4 g/m<sup>2</sup> STS.

Totalt 129 barn ble registrert og 114 barn ble randomisert i studien (61 pasienter i CIS+STS-armen og 53 pasienter i CIS alene-armen). Av de 114 pasientene som ble randomisert trakk 5 pasienter seg før behandling: 2 pasienter på grunn av tilbaketrekking av foreldresamtykke, 2 pasienter på grunn av reklassifisering som høyrisiko HB, og 1 fordi pasienten ikke var kvalifisert.

Hørselstap ble definert som en Brock-grad ≥ 1 målt ved audiologisk evaluering etter avsluttet studiebehandling eller ved en alder på minst 3,5 år når et pålitelig resultat kunne oppnås, avhengig av hva som var senest. Andelen barn i CIS+STS-armen med hørselstap i en alder av ≥ 3,5 år (20 barn [35,1 %]) var omtrent- halvparten sammenlignet med CIS alene-armen (35 barn [67,3 %]) ( tabell 2 ). Hendelsesfri overlevelse og OS ble også evaluert.

**Tabell 2: Sammenheng av pasientpopulasjon og hørselstap i studie 1**

	CIS alene	CIS + STS
<b>Pasientpopulasjon</b>		
N (populasjon med behandlingsintensjon)	52	57
Alder (år), median (min, maks)	1,1 (0,3, 5,9)	1,1 (0,1, 8,2)
Vekt (kg) (gjennomsnitt, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (behandlet populasjon)	56	53
Antall CIS-sykluser (gjennomsnitt, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulativ CIS-dose (mg/m <sup>2</sup> ) (gjennomsnitt, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulativ STS-dose (g/m <sup>2</sup> ) (gjennomsnitt, SD)	--	85,149 (24,390)
<b>Pasienter som opplevde hørselstap</b>		
N (populasjon med behandlingsintensjon)	52	57
Ja, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nei, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relativ risiko (95 % KI)		0,521 (0,349, 0,778)
p-verdi		<0,001

Risikoen for å få hørselstap var statistisk signifikant lavere i CIS+STS-armen sammenlignet med CIS alene-armen, noe som tilsvarer en klinisk meningsfull lavere risiko på 48 % etter STS-behandling.

Ved oppfølging på median 4,27 år var den relative risikoen mellom behandlingsarmen når det gjelder hendelsesfri overlevelse (EFS) ([CIS+STS vs. CIS alene]): 0,96; 95 % KI: 0,42, 2,23) og totaloverlevelse (OS) (relativ risiko: 0,48; 95 % KI: 0,09, 2,61).

#### Studie 2 – støttestudie

Studie 2 var en multisenter, randomisert, kontrollert, åpen- studie for å vurdere effekten og sikkerheten til STS for å forhindre hørselstap hos barn som får CIS-kjemoterapi for behandling av nylig diagnostisert kimcelletumor (25,6 %), hepatoblastom (5,6 %), medulloblastom (20,8 %), nevroblastom (20,8 %), osteosarkom (23,2%), atypisk teratoid/rhabdoid tumor (1,6 %), plexus choroideus-karsinom (0,8 %) og anaplastisk astrocytom (0,8%); eller annen malignitet behandlet med CIS; 7,5 % hadde tidligere fått kranial stråling. Barn mellom 1 år og 18 år som skulle motta en kjemoterapibehandling som inkluderte en kumulativ CIS-dose på ≥ 200 mg/m<sup>2</sup>, med individuelle CIS-doser som skulle infunderes over ≤ 6 timer, var kvalifisert. Barna ble randomisert 1:1 til å få enten STS 6 timer etter hver CIS-dose (CIS+STS), eller kjemoterapi som inkluderte CIS uten påfølgende STS (CIS alene).

CIS ble administrert i henhold til studiestedets sykdomsspesifikke kreftbehandlingsprotokoller som var i bruk på det tidspunktet. Når det var planlagt flere daglige doser av CIS, fastsatte protokollen minst et 10- timers mellomrom mellom hver STS-infusjon og begynnelsen på neste dags CIS-infusjon.

I CIS+STS-armen ble 10,2 g/m<sup>2</sup> STS administrert ved intravenøs infusjon over 15 minutter, med start 6 timer etter fullføring av hver CIS-infusjon. Det ble inkludert en dosereduksjon for barn hvis



behandlingsprotokollen deres administrerte CIS på en per kg-basis på grunn av ung alder eller lav kroppsvekt, satt til 341 mg/kg STS.

Det primære endepunktet var den proporsjonale forekomsten av hørselstap mellom CIS+STS-armen og CIS alene-armen, som definert ved sammenligning av American Speech-language-Hearing Association (ASHA)-kriterier vurdert ved baseline og 4 uker etter den siste kuren med cisplatin. EFS – dvs. fravær av tumorprogresjon, eller tilbakefall, eller utvikling av påfølgende malign neoplasi. I tillegg ble OS evaluert.

Totalt 131 barn ble registrert og 125 barn ble randomisert i studien (61 pasienter i CIS+STS-armen og 64 pasienter i CIS alene-armen). Av de 125 pasientene som ble randomisert, trakk 2 pasienter seg før behandling: 1 pasient på grunn av tilbaketrekking av foreldresamtykke, og 1 på grunn av beslutning tatt av studieansvarlig.

Hos de 104 pasientene som fikk vurdert hørselen både ved baseline og ved oppfølgingen etter 4 uker, var andelen barn i CIS+STS-armen med hørselstap (14 pasienter [28,6 %]) omtrent halvparten av andelen i CIS alene-armen (31 pasienter [56,4 %]) (tabell 3).

**Tabell 3: Sammenheng av pasientpopulasjon og hørselstap i studie 2**

	CIS alene	CIS + STS
<b>Pasientpopulasjon</b>		
N (populasjon med behandlingsintensjon)	64	61
Alder (år), median (min, maks)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (populasjon med behandlingsintensjon)	64	59
Vekt (kg) (gjennomsnitt, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (sikkerhetspopulasjon)	64	59
Antall CIS-sykluser (gjennomsnitt, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulativ CIS-dose (mg/m <sup>2</sup> ) (gjennomsnitt, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulativ STS-dose (g/m <sup>2</sup> ) (gjennomsnitt, SD)	--	108,23 (80,24)
<b>Pasienter som opplevde hørselstap</b>		
N (faktisk antall deltakere)	55	49
Ja, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nei, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relativ risiko (95 % KI)		0,516 (0,318, 0,839)
p-verdi		0,0040

Risikoen for å få hørselstap var statistisk signifikant lavere i CIS+STS-armen sammenlignet med CIS alene-armen, noe som tilsvarer en klinisk meningsfull lavere risiko på 48 % etter STS-behandling.

Ved oppfølging på median 5,33 år var den relative risikoen i EFS mellom armene ([CIS+STS vs. CIS alene]): 1,27; 95 % KI: 0,73, 2,18). Det ble observert en forskjell i OS (relativ risiko: 1,79; 95 % KI: 0,86, 3,72). Hos pasienter kategorisert post-hoc med lokalisert sykdom, var den relative risikoen i IFS mellom armene (relativ risiko: 1,02; 95 % KI: 0,49, 2,15) og i OS (relativ risiko: 1,23; 95 % KI: 0,41, 3,66).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Natriumtiosulfat absorberes dårlig ved oral administrering og må administreres intravenøst. Ved slutten av en intravenøs infusjon med natriumtiosulfat er plasmanivåene av natriumtiosulfat maksimale og synker deretter raskt med en terminal halveringstid på ca. 50 minutter. En tilbakevending til førdosnivå skjer innen 3 til 6 timer etter infusjon. Mer enn 95 % av utskillelsen av

natriumtiosulfat i urin skjer innen de første 4 timene etter administrering. Derfor er det ingen plasmaakkumulering når natriumtiosulfat administreres 2 påfølgende dager.

Hos barn og voksne var maksimale plasmanivåer av natriumtiosulfat etter en infusjon over 15 minutter av en dose tilsvarende  $12,8 \text{ g/m}^2$  ca.  $13 \text{ mM}$ . Plasmanivåer av tiosulfat endres på en doseproporsjonal måte. Alder så ikke ut til å påvirke de maksimale plasmanivåene av natriumtiosulfat eller nedgangen etterpå. En farmakokinetisk populasjonsmodell (PK) som inkorporerte vekst- og modningsvariabler for den pediatrike populasjonen viste at de predikerte plasmanivåene av natriumtiosulfat ved slutten av infusjonen var konsistente på tvers av de anbefalte dosenivåene for de angitte alders- og kroppsvektområdene.

### Distribusjon

Natriumtiosulfat binder seg ikke til humane plasmaproteiner. Natriumtiosulfat er et uorganisk salt og tiosulfatanioner trenger ikke lett gjennom membraner. Derfor virker distribusjonsvolumet stort sett begrenset til ekstracellulære rom og er estimert til  $0,23 \text{ l/kg}$  hos voksne. Hos dyr er det funnet at natriumtiosulfat distribueres til cochlea. Distribusjon gjennom blod-hjerne-barrieren eller placenta virker fraværende eller begrenset. Tiosulfat er en endogen forbindelse som finnes i alle celler og organer. Endogent tiosulfatnivå i serum var  $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$  hos voksne frivillige.

### Biotransformasjon

Metabolitter av natriumtiosulfat har ikke blitt bestemt som en del av kliniske studier. Tiosulfat er et endogent mellomprodukt av svovelholdig aminosyremetabolisme. Tiosulfatmetabolisme involverer ikke CYP-enzym; det metaboliseres gjennom tiosulfat svovel transferase- og tiosulfat reduktaseaktivitet til sulfitt, som raskt oksideres til sulfat.

### Eliminasjon

Natriumtiosulfat (tiosulfat) skilles ut gjennom glomerulær filtrasjon. Etter administrering er tiosulfatnivåene i urinen høye. Omtrent halvparten av dosen med natriumtiosulfat gjenvinnes uendret i urinen, og nesten alt utskilles i løpet av de første 4 timene etter administrering. Renal clearance for tiosulfat har et bra resultat sammenlignet med clearance for inulin som et mål for GFR.

Utskillelse av endogent produsert tiosulfat i galle var svært lav og økte ikke etter administrering av natriumtiosulfat. Det er ikke utført studier av massebalanse, men det forventes at non-renal clearance hovedsakelig vil resultere i renal utskillelse av sulfater. En liten del av sulfan-svovelet i natriumtiosulfat kan bli en del av endogen cellulær svovelmetabolisme.

### Nedsatt nyrefunksjon

Hos hemodialysepasienter var total clearance av natriumtiosulfat  $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$  (utenom dialyse) sammenlignet med  $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$  hos friske frivillige. Denne clearance var i hovedsak lik non-renal clearance som observert hos friske frivillige ( $1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$ ). I fravær av glomerulær filtrasjon hos hemodialysepasienter, resulterte dette bare i ca. 25 % økning i de maksimale plasmanivåene av tiosulfat og nesten en 2 ganger økning i total eksponering. Plasmakonsentrasjonen av tiosulfat anses å være den viktigste parameteren knyttet til produktets effekt. Dessuten anses de hyppigste bivirkningene å være knyttet til natriummengden ved administrering av natriumtiosulfat og samtidig elektrolyttubalanse (se pkt. 4.4). Ikke-kliniske studier indikerte at dosebegrensende akutte effekter var knyttet til natriuminntaket. Natriumtiosulfat er kun beregnet til å gis forbindelse med kjemoterapi med cisplatin. Cisplatin er kontraindisert hos pasienter med allerede eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og i fravær av cisplatin vil derfor ikke natriumtiosulfat gis.

### Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om bruk av natriumtiosulfat hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Imidlertid er tiosulfat svovel transferase-/reduktaseaktivitet allestedsnærværende, inkludert i vev som røde blodlegemer, lever, nyre, tarm, muskler og hjerne. Derfor er endringene i farmakokinetikken til tiosulfat hos pasienter med nedsatt leverfunksjon sannsynligvis begrenset og uten klinisk betydning.

### Interaksjonsstudier

Natriumtiosulfat binder seg ikke til humane plasmaproteiner. De kjemiske egenskapene til natriumtiosulfat, sammen med observasjonene at natriumtiosulfat ikke lett trenger gjennom membranbarrierer og skilles ut gjennom glomerulær filtrering, gjør en interaksjon med membrantransportører av legemidler usannsynlig.

### *In vitro-studier*

#### Cytokrom P450-enzym

Natriumtiosulfat er en induktor av CYP2B6, men ikke av CYP1A2 eller CYP3A4. Natriumtiosulfat er ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Gentoksisitet

Natriumtiosulfat var ikke genotoksisk i en *in vitro* bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames-test) med eller uten metabolsk aktivering og var ikke klastogen i en *in vitro* celleanalyse hos pattedyr (utveksling av søsterkromatider) ved bruk av humane perifere lymfocytter.

### Karsinogenitet

Det er ikke utført langtidsstudier på dyr for å undersøke natriumtiosulfats karsinogene potensiale.

### Nedsatt fertilitet

Det er utilstrekkelig informasjon fra dyrestudier til å vurdere effekten som intravenøs infusjon av natriumtiosulfat har på fertiliteten.

### Utviklingstoksisitet

Det er utilstrekkelig informasjon fra dyrestudier til å kunne vurdere utviklingsrisiko ved intravenøs infusjon av natriumtiosulfat.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpemidler**

Borsyre  
Vann til injeksjonsvæsker  
Saltsyre (til pH-justering)  
Natriumhydroksid (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter åpning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar, og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2°C – 8°C.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved kontrollert romtemperatur for produktet lagret i polyvinylklorid, etylenvinylacetat og poser av polyolefin for intravenøs administrasjon.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Type I, 100 ml, hetteglass i klart glass forseglet med en propp i klorert butylgummi og en «flip-off» aluminiumsforsegling. Hvert hetteglass inneholder 100 ml infusjonsvæske, oppløsning.

Legemidlet leveres i esker med ett hetteglass.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Dette legemidlet er en steril infusjonsvæske, oppløsning som er klar til bruk.

Hvert hetteglass er kun beregnet for engangsbruk, og ubrukt oppløsning skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1734/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mai 2023

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen, eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERESKE

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Pedmarqsi 80 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
natriumtiosulfat

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass på 100 ml inneholder 8 g natriumtiosulfat.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: borsyre, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass  
8 g/100 mL

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk. Kun til engangsbruk

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Pedmarqsi skal ikke brukes til nyfødte under 1 måned.

#### 8. UTLØPSDATO

EXP:

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU1/23/1734/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Pedmarqsi 80 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
natriumtiosulfat

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass på 100 ml inneholder 8 g natriumtiosulfat.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: borsyre, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass  
8 g/100 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk. Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Pedmarqsi skal ikke brukes til nyfødte under 1 måned.

**8. UTLØPSDATO**

EXP:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1734/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Pedmarqsi 80 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning** natriumtiosulfat

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder viktig informasjon.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier hvis du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Pedmarqsi er og hva det brukes mot
2. Hva du trenger å vite før du eller barnet ditt bruker Pedmarqsi
3. Hvordan du bruker Pedmarqsi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Pedmarqsi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Pedmarqsi er og hva det brukes mot**

Pedmarqsi inneholder virkestoffet natriumtiosulfat.

Pedmarqsi brukes for å redusere risikoen for hørselstap fra kreftlegemidlet cisplatin. Det gis til barn og ungdom i alderen 1 måned til 18 år som behandles med cisplatin for faste svulster som ikke har spredt seg til andre områder av kroppen.

#### **2. Hva du trenger å vite før du eller barnet ditt bruker Pedmarqsi**

##### **Bruk ikke Pedmarqsi**

dersom barnet er:

- allergisk overfor natriumtiosulfat eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- en baby under 1 måned

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du eller barnet ditt bruker Pedmarqsi dersom barnet:

- har hatt en allergisk reaksjon som utslett, elveblest eller pustevansker etter en tidligere dose natriumtiosulfat
- har en kjent allergi mot kjemikalier kalt sulfitter – det kan bety at du eller barnet har større sannsynlighet for å få en allergisk reaksjon av dette legemidlet
- har dårlig nyrefunksjon eller alvorlig nyresykdom
- trenger en diett med lite salt på grunn av en annen medisinsk tilstand

##### **Andre legemidler og Pedmarqsi**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt, eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet og amming**

Bruk ikke dette legemidlet hvis du eller barnet ditt er gravid (eller kan være gravid) eller ammer. Dette legemidlet brukes kun etter kjemoterapi med cisplatin, og cisplatin kan skade babyen din. Snakk med lege om det er behov for prevensjon både under behandlingen og i 6 måneder etter behandlingen.

### **Pedmarqsi inneholder borsyre**

Dette legemidlet inneholder borsyre som kan svekke fertiliteten ved langvarig bruk.

### **Pedmarqsi inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder 23 mg natrium (hovedkomponenten i kjøkken-/bordsalt) i hver ml. Dette tilsvarer 1–2 % av det trygge kostinntaket av natrium for barn i alderen 1 til 17 år, og 12 % hos babyer i alderen 7 til 11 måneder.

## **3. Hvordan du bruker Pedmarqsi**

Før du eller barnet ditt får dette legemidlet, vil han/hun få kvalmestillende midler for å forhindre oppkast.

Dette legemidlet er en oppløsning som gis som en infusjon (drypp) i en vene av en lege eller sykepleier. Dette gjøres vanligvis via en slange som settes inn i en vene i brystet, og som er kjent som et sentralt venekateter. Infusjonen gis over 15 minutter. Behandlingen starter 6 timer etter at dosen av cisplatin er avsluttet.

Dosen av dette legemidlet beregnes ut fra størrelsen din (kroppsoverflate) i  $m^2$ , som beregnes ut fra høyde og vekt. Den anbefalte dosen for de som veier 10 kg eller mer, er 12,8 g per  $m^2$ ; de som veier mindre enn 10 kg får lavere doser. Legen vil beregne hvilken dose som er riktig for deg eller barnet ditt.

### **Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Pedmarqsi**

Det er lite sannsynlig at du eller barnet ditt får feil mengde fordi dosen er beregnet og kontrollert av helsepersonell. Ved overdosering kan du eller barnet ditt oppleve kvalme, oppkast, endringer i nivåene av natrium, fosfat eller kalium i blodet, endringer i blodtrykket eller surt blod (metabolsk acidose) som kan forårsake kvalme, oppkast, dødsighet og pustevansker. Legen kan gi deg eller barnet ditt symptomatisk behandling for disse bivirkningene.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Alvorlige bivirkninger**

Hvis du eller barnet ditt opplever en alvorlig allergisk reaksjon på dette legemidlet med symptomer som hudutslett, tetthet i brystet, hvesende åndedrett, kortpustethet eller frysninger, bør du fortelle det til lege eller sykepleier umiddelbart.

### **Andre bivirkninger**

Andre bivirkninger sett med dette legemidlet er vanligvis milde. Bivirkningene du eller barnet ditt kan oppleve er:

#### **Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- Uvelhet (kvalme)
- Oppkast



- Redusert nivå av fosfat eller kalium sett i blodprøver
- Økt nivå av natrium sett i blodprøver

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Økt eller redusert blodtrykk
- Redusert nivå av kalsium sett i blodprøver
- Surt blod (metabolsk acidose) som kan forårsake kvalme, oppkast, døsighet og pustevansker

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier hvis du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Pedmarqsi**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset etter forkortelsen «EXP» som står for utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Pedmarqsi**

- Virkestoffet er natriumtiosulfat, i vannfri form.
- Andre innholdsstoffer er:
  - borsyre (0,25 mg/ml)
  - vann til injeksjonsvæsker
  - saltsyre og natriumhydroksid for pH-justering (se avsnitt 2; Pedmarqsi inneholder natrium).

### **Hvordan Pedmarqsi ser ut og innholdet i pakningen**

Dette legemidlet er en infusjonsvæske, oppløsning.

Dette legemidlet er en klar og fargeløs steril oppløsning som leveres i klare hetteglass forseglet med en gummipropp og en flip-off aluminiumsforsegling. Hver eske inneholder ett hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Påfølgende informasjon er bare beregnet **på helsepersonell**:

### **Dosering og administrasjonsmåte**

#### *Administrasjonstidspunkt i forhold til cisplatin*

Tidspunktet for administrering av natriumtiosulfat i forhold til kjemoterapi med cisplatin er kritisk. Hvis natriumtiosulfat administreres:

- Mindre enn 6 timer etter avsluttet cisplatin-infusjon: kan redusere cisplatins effekt mot svulsten
- Mer enn 6 timer etter avsluttet cisplatin-infusjon: er kanskje ikke effektivt for å forhindre ototoksisitet.

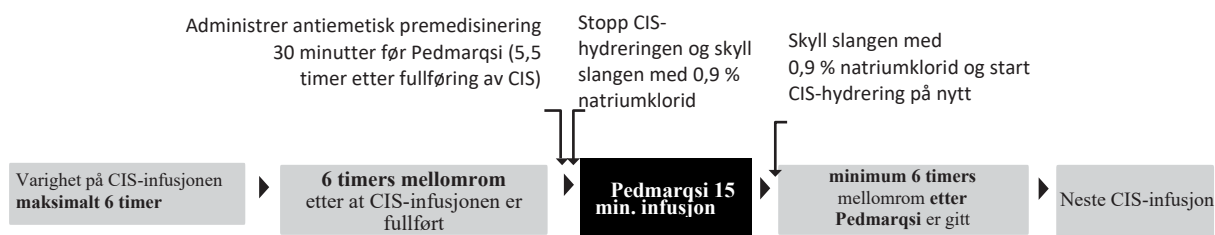
Bruk bare natriumtiosulfat etter cisplatin-infusjon med varighet 6 timer eller mindre. Ikke bruk natriumtiosulfat hvis:

- Cisplatin-infusjonen overstiger 6 timer, eller
- Det er planlagt en påfølgende cisplatin-infusjon innen 6 timer.

Hvis cisplatin skal administreres på påfølgende dager, må det sikres minst 6 timers mellomrom etter natriumtiosulfat -infusjonen før neste cisplatin-infusjon gis.

Etter avsluttet cisplatin-infusjon:

- Gi svært effektiv intravenøs antiemetisk kombinasjonsbehandling 30 minutter før administrering av natriumtiosulfat, dvs. 5,5 timer etter fullført cisplatin-infusjon
- Dette legemidlet er en infusjonsvæske, oppløsning
- Forbered den nødvendige mengden natriumtiosulfat, 80 mg/ml, i en sprøyte eller tilfør væsken til en tom, steril infusjonspose
- Stopp cisplatin-hydreringsvæsken og skylt slangen med natriumklorid 0,9 %
- Infunder natriumtiosulfat over 15 minutter (6 timer etter fullført cisplatin-infusjon)
- Skylt slangen med natriumklorid 0,9 % og start cisplatin-hydreringen på nytt umiddelbart etterpå



CIS = cisplatin

Se 'Administrasjonstidspunkt i forhold til cisplatin' for kritisk informasjon om tidspunktet for administrasjon av natriumtiosulfat.

Dette legemidlet leveres som et hetteglass for engangsbruk som inneholder 8 g som 80 mg/ml. Den anbefalte dosen av natriumtiosulfat til forebygging av cisplatin-indusert ototoksisitet er vektbasert og normalisert til kroppsoverflate i henhold til tabellen nedenfor:

Kroppsvekt	Dose	Volum av natriumtiosulfat
> 10 kg	12,8 g/m <sup>2</sup>	160 mL/m <sup>2</sup>
5 til 10 kg	9,6 g/m <sup>2</sup>	120 mL/m <sup>2</sup>
< 5 kg	6,4 g/m <sup>2</sup>	80 mL/m <sup>2</sup>

### Instruksjoner for bruk og håndtering, og avhending

Dette legemidlet er kun beregnet for engangsbruk. Ubrukt oppløsning skal kastes i henhold til lokale retningslinjer.

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk har blitt demonstrert i 24 timer ved kontrollert romtemperatur for legemidlet lagret i polyvinylklorid, etylenvinylacetat og poser av polyolefin for intravenøs administrasjon.

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter åpning. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2°C til 8°C.