

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska på 100 ml innehåller 8 g natriumtiosulfat i form av vattenfritt salt.

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 80 mg natriumtiosulfat.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,25 mg borsyra och 23 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Infusionsvätskan, lösningen är en klar, färglös lösning som är väsentligen fri från partiklar och som har ett pH-värde på 7,7–9,0 och en osmolalitet på 980–1 200 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pedmarqsi är avsett för att förebygga ototoxicitet som induceras av cisplatinkemoterapi hos patienter i åldern 1 månad till < 18 år med lokaliserade, icke-metastatiska, solida tumörer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Pedmarqsi är endast avsett för användning på sjukhus, under överinseende av en läkare med lämplig behörighet.

Dosering

Den rekommenderade dosen natriumtiosulfat för att förebygga cisplatininducerad ototoxicitet är viktbaserad och omräknad till kroppsytan enligt tabellen nedan:

Kroppsvikt	Dos	Volym
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 till 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Förbehandling med antiemetika rekommenderas för att minska incidensen av illamående och kräkningar (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Förtidigt födda och fullgångna spädbarn från födseln till under 1 månads ålder

Natriumtiosulfat är kontraindicerat för förtidigt födda och fullgångna spädbarn från födseln till under 1 månads ålder (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). På grund av natriuminnehållet i natriumtiosulfat finns det en ökad risk för biverkningar hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För intravenös användning.

På grund av den hypertona beredningen rekommenderas administrering genom en central ven.

Endast för engångsbruk.

Natriumtiosulfat administreras som en 15 minuters infusion.

Tidpunkt för administrering i förhållande till cisplatin

Tidpunkten för administrering av natriumtiosulfat i förhållande till cisplatinkemoterapi är av avgörande betydelse.

Om natriumtiosulfat administreras

- mindre än 6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin kan detta minska den effekt som cisplatin har på tumören,
- mer än 6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin är läkemedlet eventuellt inte effektivt när det gäller att förebygga ototoxicitet.

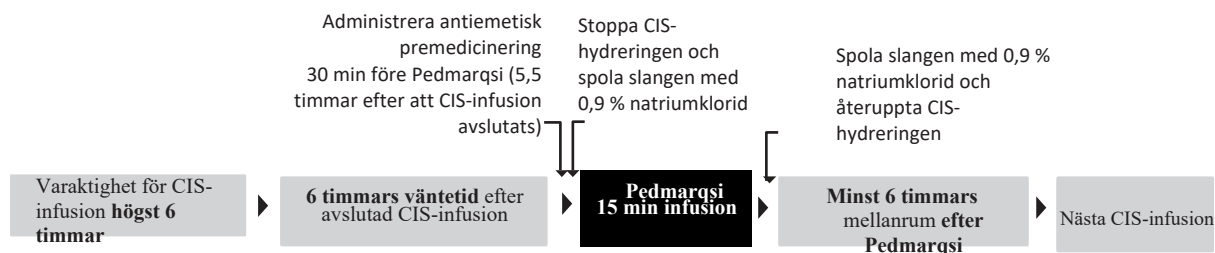
Natriumtiosulfat får endast användas efter infusioner av cisplatin som varar högst 6 timmar. Använd inte natriumtiosulfat om

- infusionen av cisplatin pågår i mer än 6 timmar, eller
- en efterföljande infusion av cisplatin planeras inom 6 timmar.

Om cisplatin administreras under flera på varandra följande dagar måste man säkerställa att det går minst 6 timmar efter infusionen av natriumtiosulfat innan en efterföljande infusion av cisplatin ges.

Följande gäller efter avslutad infusion av cisplatin:

- Tillhandahåll högeffektiv intravenös antiemetisk kombinationsbehandling 30 minuter före administrering av natriumtiosulfat, dvs. 5,5 timmar efter avslutad infusion av cisplatin.
- Detta läkemedel är en infusionsvätska, lösning som är färdig att användas.
- Förbered de ml natriumtiosulfat som behövs, 80 mg/ml, i en spruta eller tillsätt till en tom, steril infusionspåse.
- Stoppa cisplatinhydreringsvätskan och spola slangen med natriumklorid 0,9 %.
- Infundera natriumtiosulfat i 15 minuter (6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin).
- Spola slangen med natriumklorid 0,9 % och återuppta cisplatinhydreringen omedelbart efteråt.



CIS = cisplatin

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nyfödda yngre än 1 månad på grund av risken för hypernatremi (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats i kliniska studier efter administrering av natriumtiosulfat (se avsnitt 4.8). Symtomen omfattade hudutslag, takykardi, frossa och dyspné.

Natriumtiosulfat kan innehålla spår av natriumsulfit. Det kan i sällsynta fall orsaka flera överkänslighetsreaktioner och bronkospasm. Sulfitkänslighet ses oftare hos personer med astma än hos personer utan astma.

Antihistaminer (t.ex. difenhydramin och steroider) ska finnas omedelbart tillgängliga för administrering i händelse av en allergisk reaktion. Om reaktionen är sådan att patienten ska fortsätta med natriumtiosulfat efter nästa administrering av cisplatin ska premedicinering med antihistaminer ges och patienten övervakas noggrant.

Rubbningar i elektrolytbalansen

En dos på 12,8 g/m² ger en natriumbelastning på 162 mmol/m², en dos på 9,6 g/m² ger en natriumbelastning på 121 mmol/m² och en dos på 6,4 g/m² ger en natriumbelastning på 81 mmol/m². Elektrolytbalansen och blodtrycket bör övervakas noggrant och natriumtiosulfat ska inte ges om serumnatrium är > 145 mmol/liter vid baslinjen innan natriumtiosulfat administreras i en behandlingscykel.

Patienter yngre än 1 månad har mindre välutvecklad natriumhomeostas och natriumtiosulfat är därför kontraindicerat hos nyfödda (se avsnitt 4.3).

Nivåerna av magnesium, kalium och fosfat i serum bör också övervakas och vid behov bör tillskott ges eftersom kombinationen av vätskepåfyllning i samband med cisplatinbaserad kemoterapi och administrering av natriumtiosulfat kan orsaka övergående elektrolytstörningar.

Illamående och kräkningar

Övergående ökning av incidensen och svårighetsgraden av illamående och kräkningar kan ses vid infusion av natriumtiosulfat på grund av de höga natriumnivåer som administreras under en kort tidsperiod (se avsnitt 4.8). Utöver eventuell profylaktisk antiemetika som administreras före administreringen av cisplatin bör ytterligare antiemetisk kombinationsbehandling ges 30 minuter före administreringen av natriumtiosulfat. Illamående och kräkningar brukar upphöra kort efter att infusionen av natriumtiosulfat har avslutats.

Nedsatt njurfunktion

Det är känt att natriumtiosulfat i huvudsak utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2) och risken för biverkningar från natriumtiosulfat kan vara större för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom cisplatinkemoterapi förknippas med njurtoxicitet bör njurfunktionen övervakas och försiktighet iakttas, med noggrann övervakning av elektrolytnivåer om den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) sjunker under 60 ml/min/1,73 m².

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,25 mg/ml borsyra som buffert. Borsyra kan påverka fertiliteten när den administreras kroniskt i doser över 0,2 mg/kg/dag. Detta läkemedel administreras intermittent mellan 6

och 30 gånger under en 6-månadersperiod i kombination med cisplatinkemoterapi. Tillsammans med borsyra från dricksvatten uppgår detta till 0,17–0,22 mg/kg/dag beroende på barnets ålder och storlek.

Detta läkemedel innehåller 23 mg natrium per ml, vilket motsvarar 1,15 % av WHO:s rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna. Detta motsvarar också 1,15–2,1 % av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhets (Efsa) säkra dagliga intag på 1,1–2 g natrium för barn i åldern 1–17 år, vilket motsvarar 11,5 % av Efsas säkra dagliga intag på 0,2 g hos spädbarn i åldern 7–11 månader. Detta måste beaktas för patienter som står på en natriumbegränsad kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Natriumtiosulfat ska endast ges tidigast 6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin. Natriumtiosulfat ska inte ges när cisplatin ges under längre tid än 6 timmar eller om en efterföljande infusion av cisplatin planeras inom 6 timmar (se avsnitt 4.2). Den fördröjda administreringen förhindrar potentiell interferens med den effekt som cisplatinkemoterapin har på tumören.

Inga ytterligare interaktionsstudier har utförts. Relevanta farmakokinetiska interaktioner är osannolika eftersom administrering av tiosulfat är sällsynt och endast sker i kombination med cisplatin, och tiosulfat snabbt bryts ner inom några timmar efter administreringen. Natriumtiosulfat kan potentiellt inducera CYP2B6 (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av natriumtiosulfat hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxicitet vid intravenös infusion av natriumtiosulfat (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är det bäst att undvika användning av natriumtiosulfat under graviditeten.

Natriumtiosulfat är endast avsett att ges tillsammans med cisplatinkemoterapi. Cisplatin ges inte under graviditet om inte läkaren anser att risken för en enskild patient är kliniskt motiverad. Patienter som får cisplatin informeras om behovet av att använda lämplig preventivmetod under behandlingen och i 6 månader efter cisplatinbehandlingen, eftersom cisplatin är embryotoxiskt och fetotoxiskt.

Amning

Det är inte känt om natriumtiosulfat/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas. Som en försiktighetsåtgärd är det bäst att undvika användning av natriumtiosulfat under amning.

Natriumtiosulfat är endast avsett att administreras tillsammans med cisplatinkemoterapi, under vilken amning är kontraindicerad för kvinnliga patienter.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekterna av natriumtiosulfat på fertilitet. Informationen från djurstudier är otillräcklig för att bedöma effekterna av intravenös infusion av natriumtiosulfat på fertilitet.

Natriumtiosulfat är endast avsett att ges tillsammans med cisplatinkemoterapi. Det är känt att cisplatinbehandling har en negativ inverkan på fertilitet.

Detta läkemedel innehåller 0,25 mg/ml borsyra, som kan påverka fertilitet när det administreras kroniskt i doser över 0,2 mg/kg/dag (se avsnitt 4.4).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Natriumtiosulfat har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen är överkänslighet, som observeras vid en frekvens på ≥ 1 fall per 10 patienter (11 %) (se avsnitt 4.4).

De vanligaste rapporterade biverkningarna med en frekvens på ≥ 1 fall per 10 patienter är kräkningar (44 %), illamående (23 %), hypernatremi (19 %), hypofosfatemi (18 %) och hypokalemi (21 %).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Tabell 1 nedan följer MedDRA:s klassificering av organsystem (organklass [SOC] och föredragna termer [PT]) och frekvens. Frekvenserna har utvärderats enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet	Mycket vanliga (11 %)
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Mycket vanliga (21 %)
	Hypernatremi	Mycket vanliga (19 %)
	Hypofosfatemi	Mycket vanliga (18 %)
	Metabolisk acidosis	Vanliga (3 %)
	Hypokalcemi	Vanliga (7 %)
Blodkärl	Hypertoni	Vanliga (2 %)
	Hypotoni	Vanliga (2 %)
Magtarmkanalen	Kräkningar	Mycket vanliga (44 %)
	Illamående	Mycket vanliga (23 %)

Beskrivning av utvalda biverkningar

Illamående och kräkningar

Administrering av natriumtiosulfat förknippas med en hög incidens av illamående och kräkningar. Illamåendet och kräkningarna tenderar att upphöra kort efter att infusionen av natriumtiosulfat har avslutats (se avsnitt 4.4).

Hypernatremi

En dos på 12,8 g/m² ger en natriumbelastning på 162 mmol/m², en dos på 9,6 g/m² ger en natriumbelastning på 121 mmol/m² och en dos på 6,4 g/m² ger en natriumbelastning på 81 mmol/m². I kliniska studier resulterade doser av natriumtiosulfat motsvarande ovanstående i en liten, övergående ökning av serumnatriumnivåer, oberoende av ålder, kroppsytta, kroppsvikt, total daglig natriumtiosulfatdos eller cisplatincykel. Natriumnivåerna återgår till baslinjen 18 till 24 timmar efter administreringen.

Rubbningar i elektrolytbalansen

Hypofosfatemi och hypokalemi är mycket vanliga efter behandling med natriumtiosulfat. Elektrolytbalans och blodtryck ska övervakas noga (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

För höga doser av natriumtiosulfat kan förväntas orsaka kraftigt illamående och kräkningar samt elektrolytrubbningar, förändringar i blodtrycket och acidosis. Behandling av en överdos ska bestå av allmänna understödande åtgärder såsom administrering av vätskor och observation av patientens kliniska status. Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av natriumtiosulfat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ännu ej tilldelad, ATC-kod: ännu ej tilldelad

Verkningsmekanism

Mekanismen för skyddet från natriumtiosulfat mot ototoxicitet är inte helt klarlagd, men kan inbegripa ökade nivåer av endogena antioxidationsmedel, hämmande av intracellulär oxidativ stress samt direkt interaktion mellan cisplatin och tiolgruppen i natriumtiosulfat som bildar inaktiva platinasorter.

Samtidig inkubering av natriumtiosulfat med cisplatin minskade *in vitro*-cytotoxiciteten av cisplatin för tumörceller. Fördröjd tillsättning av natriumtiosulfat i dessa kulturer förhindrade den skyddande effekten.

Farmakodynamisk effekt

Det finns ingen tillgänglig klinisk information om farmakodynamik utöver den som ges i avsnittet om verkningsmekanism.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av natriumtiosulfat (STS) vid förebyggande av cisplatininducerad (CIS) ototoxicitet undersöktes i två multicenterstudier där 112 barnpatienter med olika typer av solida tumörer behandlades med STS efter varje administrering av CIS. Säkerheten har fastställts med hjälp av 1–5 doser natriumtiosulfat per kemoterapicykel, med doseringsscheman som varierar från 1 dos CIS + STS per cykel till 5 doser CIS + STS per cykel.

Studie 1 – pivotal studie

Studie 1 var en randomiserad, kontrollerad, oblindad multicenterstudie för att bedöma effekten och säkerheten av STS gällande att minska ototoxicitet hos barn som får CIS-kemoterapi för hepatoblastom av standardrisk (SR-HB). Barn mellan 1 månad och 18 år med histologiskt bekräftad, nydiagnostiserad HB var kvalificerade. Barnen randomiserades 1:1 för att antingen få STS efter varje CIS-dos (CIS + STS-arm) eller för att få enbart CIS.

CIS administrerades som en 6 timmars intravenös infusion. Fyra CIS-behandlingskuror gavs före operation och ytterligare två behandlingskuror gavs efter operation.

I CIS + STS-armen administrerades den intravenösa STS-infusionen under 15 minuter, med början 6 timmar efter slutförandet av varje CIS-infusion. Doserna av STS var beroende av barnets vikt enligt

följande: barn > 10 kg fick motsvarande 12,8 g/m² STS, barn ≥ 5 till ≤ 10 kg fick motsvarande 9,6 g/m² STS och barn < 5 kg fick motsvarande 6,4 g/m² STS.

Totalt 129 barn registrerades och 114 barn randomiserades i studien (61 patienter i CIS + STS-armen och 53 patienter i armen med enbart CIS). Av de 114 randomiserade patienterna avbröt 5 patienter studien före behandlingen: 2 patienter på grund av återkallande av föräldrars samtycke, 2 patienter på grund av omklassificering till HB med hög risk och 1 på grund av ej kvalificerad att delta.

Hörselnedsättning definierades som en Brock-grad ≥ 1 uppmätt med hjälp av audiologiska utvärderingar efter studiebehandlings slut eller vid minst 3,5 års ålder när ett tillförlitligt resultat kunde erhållas, beroende på vilket som inträffade senast. Andelen barn i CIS + STS-armen med hörselnedsättning vid ålder ≥ 3,5 år (20 barn [35,1 %]) var ungefär hälften så stor som andelen i armen med enbart CIS (35 barn [67,3 %] [tabell 2]). Händelsefri överlevnad och total överlevnad utvärderades också.

Tabell 2: Sammanfattning av patientpopulation och hörselnedsättning i studie 1

	Endast CIS	CIS + STS
Patientpopulation		
N (ITT-population)	52	57
Ålder (år), median (min., max.)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Vikt (kg) (medelvärde, SD)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
N (behandlad population)	56	53
Antal CIS-cykler (medelvärde, SD)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulativ CIS-dos (mg/m ²) (medelvärde, SD)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulativ STS-dos (g/m ²) (medelvärde, SD)	--	85,149 (24,390)
Patienter som fick hörselnedsättning		
N (ITT-population)	52	57
Ja, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Nej, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Relativ risk (95 % KI)		0,521 (0,349; 0,778)
p-värde		< 0,001

Risken för hörselnedsättning var statistiskt sett betydligt lägre i CIS + STS-armen jämfört med armen med enbart CIS, vilket motsvarar en kliniskt betydelsefull 48 % lägre risk efter STS-behandling.

Vid en median på 4,27 års uppföljning var riskkvoten mellan behandlingsarmarna för händelsefri överlevnad (EFS) ([CIS + STS mot endast CIS]: 0,96; 95 % KI: 0,42; 2,23) och för total överlevnad (OS) (riskkvot: 0,48; 95 % KI: 0,09; 2,61).

Studie 2 – stödstudie

Studie 2 var en randomiserad, kontrollerad, oblindad multicenterstudie för att bedöma effekten och säkerheten av STS gällande att förhindra hörselnedsättning hos barn som får CIS-kemoterapi för behandling av nydiagnostiserad könszellstumör (25,6 %), hepatoblastom (5,6 %), medulloblastom (20,8 %), neuroblastom (20,8 %), osteosarkom (23,2 %), atypisk teratoid/rabdoid tumör (1,6 %), plexus choroideustumörer (0,8 %) och anaplastiskt astrocytom (0,8 %) eller någon annan malignitet som behandlas med CIS; 7,5 % hade tidigare fått kraniell bestrålning. Barn i åldern 1 till 18 år som planerades att få en kemoterapikur som innefattade en kumulativ CIS-dos på ≥ 200 mg/m², där enskilda CIS-doser som skulle ges under ≤ 6 timmar, var kvalificerade. Barnen randomiserades 1:1 för att antingen få STS 6 timmar efter varje CIS-dos (CIS + STS) eller kemoterapi som inkluderade CIS, utan efterföljande STS (endast CIS).

CIS administrerades i enlighet med de sjukdomsspecifika cancerbehandlingsprotokoll som användes vid tidpunkten. När multipla dagliga doser av CIS planerades, fastställdes det i protokollet en fördröjning på minst 10 timmar mellan eventuell STS-infusion och början av nästa dags CIS-infusion.

I CIS + STS-armen administrerades 10,2 g/m² STS genom intravenös infusion under 15 minuter med början 6 timmar efter slutförandet av varje CIS-infusion. En dosminskning inkluderades för barn vars behandlingsprotokoll administrerade CIS per kg på grund av ung ålder eller låg kroppsvikt, vilken var 341 mg/kg STS.

Den primära slutpunkten var den proportionella incidensen av hörselnedsättning mellan CIS + STS-armen och armen med endast CIS, definierad genom jämförelse av de ASHA-kriterier (American Speech-language-Hearing Association) som bedömdes vid baslinjen och 4 veckor efter den sista kuren med cisplatin. Händelsefri överlevnad (EFS), dvs. förekomst eller frånvaro av tumörprogression eller återfall eller utveckling av efterföljande malign neoplasm samt total överlevnad (OS) utvärderades också.

Totalt 131 barn registrerades och 125 barn randomiserades i studien (61 patienter i CIS + STS-armen och 64 patienter i armen med endast CIS). Av de 125 randomiserade patienterna avbröt 2 patienter studien före behandlingen: 1 patient på grund av återkallande av föräldrars samtycke och 1 på grund av provarens beslut.

Hos de 104 patienter som fick både baslinjebedömning och uppföljande bedömning efter 4 veckor var andelen barn i CIS + STS-armen med hörselnedsättning (14 patienter [28,6 %]) ungefär hälften så stor som andelen i armen med endast CIS (31 patienter [56,4 %]) (tabell 3).

Tabell 3: Sammanfattning av patientpopulation och hörselnedsättning i studie 2

	Endast CIS	CIS + STS
Patientpopulation		
N (ITT-population)	64	61
Ålder (år), median (min., max.)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
N (ITT-population)	64	59
Vikt (kg) (medelvärde, SD)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
N (säkerhetspopulation)	64	59
Antal CIS-cykler (medelvärde, SD)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulativ CIS-dos (mg/m ²) (medelvärde, SD)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulativ STS-dos (g/m ²) (medelvärde, SD)	--	108,23 (80,24)
Patienter som fick hörselnedsättning		
N (effektpopulation)	55	49
Ja, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Nej, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Relativ risk (95 % KI)		0,516 (0,318; 0,839)
p-värde		0,0040

Risken för hörselnedsättning var statistiskt sett betydligt lägre i CIS + STS-armen jämfört med armen med enbart CIS, vilket motsvarar en kliniskt betydelsefull 48 % lägre risk efter STS-behandling.

Vid en median på 5,33 års uppföljning var riskkvoten för händelsefri överlevnad (EFS) mellan armarna ([CIS + STS mot endast CIS]: 1,27; 95 % KI: 0,73, 2,18). En diskrepans i total överlevnad (OS) observerades (riskkvot: 1,79; 95 % KI: 0,86; 3,72). Hos patienter indelade post-hoc med lokaliserad sjukdom var riskkvoten mellan armarna för EFS (1,02; 95 % KI: 0,49, 2,15 och i OS (riskkvot: 1,23; 95 % KI: 0,41; 3,66)).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Natriumtiosulfat absorberas dåligt genom oral administrering och måste administreras intravenöst. Vid slutet av en intravenös infusion av natriumtiosulfat är plasmanivåerna av natriumtiosulfat som högst och sjunker därefter snabbt med en slutlig elimineringshalveringstid på ungefär 50 minuter. En

återgång till nivån före dos inträffar inom 3 till 6 timmar efter infusion. Mer än 95 % av utsöndringen av natriumtiosulfat i urinen sker inom de första 4 timmarna efter administreringen. Därför sker ingen ackumulering i plasma när natriumtiosulfat administreras två dagar i följd.

Hos barn och vuxna var de högsta plasmanivåerna av natriumtiosulfat efter en 15 minuters infusion av en dos motsvarande 12,8 g/m² cirka 13 mM. Nivåerna av tiosulfat i plasma förändras på ett sätt som är proportionerligt med dosen. Åldern verkade inte påverka de högsta plasmanivåerna av natriumtiosulfat eller minskningen efteråt. En farmakokinetisk populationsmodell som innehåller variabler för tillväxt och mognad för barnpopulationen visade att de förväntade plasmanivåerna av natriumtiosulfat i slutet av infusionen överensstämde med de rekommenderade dosnivåerna för de angivna ålders- och kroppsviktsintervallen.

Distribution

Natriumtiosulfat binder inte till humana plasmaproteiner. Natriumtiosulfat är ett oorganiskt salt och tiosulfatanjoner passerar inte lätt genom membran. Distributionsvolymen verkar därför i stort sett vara avgränsad till extracellulära utrymmen och uppskattas till 0,23 l/kg hos vuxna. Hos djur har natriumtiosulfat visat sig fördelas till örönsäckan. Distributionen genom blod-hjärnbarriären eller moderkakan verkar vara obefintlig eller begränsad. Tiosulfat är en endogen förening som finns allmänt förekommande i alla celler och organ. Endogena nivåer av serumtiosulfat var $5,5 \pm 1,8 \mu\text{M}$ hos vuxna frivilliga.

Metabolism

Metabolismen för natriumtiosulfat har inte fastställts i kliniska studier. Tiosulfat är en endogen intermediär produkt från metabolism av aminosyra som innehåller svavel. Metabolismen av tiosulfat inbegriper inte CYP-enzym. Metaboliseringen sker genom tiosulfatsvaveltransferas och tiosulfatreduktas till sulfid, som snabbt oxideras till sulfat.

Eliminering

Natriumtiosulfat (tiosulfat) utsöndras genom glomerulär filtration. Efter administrering är tiosulfatnivåerna i urinen höga. Ungefär hälften av natriumtiosulfatdosen återfinns oförändrad i urinen och nästan allt utsöndras inom de första 4 timmarna efter administrering. Njurarnas clearance för tiosulfat är jämförbar med clearance för inulin som ett mått på GFR.

Utsöndringen av endogent producerat tiosulfat i galla var mycket låg och ökade inte efter administreringen av natriumtiosulfat. Inga massbalansstudier har utförts men det förväntas att clearance som sker via andra organ än njurarna huvudsakligen leder till utsöndring av sulfater via njurarna. En liten del av svavelvätet från natriumtiosulfatet kan bli en del av den endogena cellulära metabolismen av svavel.

Nedsatt njurfunktion

Hos hemodialyspatienter var total clearance av natriumtiosulfat $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$ (utan dialys) jämfört med $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$ hos friska frivilliga. Denna clearance liknade i stort sett den clearance som sker via andra organ än njurarna som observerades hos friska frivilliga ($1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$). I frånvaro av glomerulär filtration hos hemodialyspatienter resulterade detta endast i en cirka 25-procentig ökning av de maximala tiosulfatnivåerna i plasma och nästan en tvåfaldig ökning av den totala exponeringen. Plasmakoncentrationen av tiosulfat anses vara den viktigaste parametern för läkemedlets effektivitet. De vanligaste biverkningarna anses dessutom vara relaterade till natriumbelastningen med administrering av natriumtiosulfat och samtidiga elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4). Icke-kliniska studier visade att de dosbegränsande akuta effekterna var kopplade till natriumintaget. Natriumtiosulfat är endast avsett att ges tillsammans med cisplatin kemoterapi. Cisplatin är kontraindicerat för patienter med befintlig nedsatt njurfunktion och därför skulle natriumtiosulfat inte administreras utan cisplatin.

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen tillgänglig information om användning av natriumtiosulfat hos patienter med nedsatt leverfunktion. Tiosulfatsvaveltransferas/tiosulfatreduktas är dock allmänt förekommande, inbegripet vävnader som röda blodkroppar, lever, njurar, tarmar, muskler och hjärna. Därför är farmakokinetiska förändringar av tiosulfat hos patienter med nedsatt leverfunktion sannolikt begränsade och utan klinisk betydelse.

Interaktionsstudier

Natriumtiosulfat binder inte till humana plasmaproteiner. Natriumtiosulfatets kemiska egenskaper i kombination med observationerna om att natriumtiosulfat inte sprids lätt genom membranbarriärer samt utsöndras genom glomerulär filtration, gör en interaktion med cellmembrantransport osannolik.

In vitro-studier

Cytokrom P-450-enzym

Natriumtiosulfat är en inducerare av CYP2B6 men inte av CYP1A2 eller CYP3A4. Natriumtiosulfat är inte en hämmare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 vid kliniskt relevanta koncentrationer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitet

Natriumtiosulfat var inte genotoxiskt i en *in vitro*-analys av bakteriell tillbakamutation (Ames test), med eller utan metabolisk aktivering, och var inte klastogent i en *in vitro*-analys av däggdjursceller (systerkromatidutbyte) med hjälp av humana perifera lymfocyter.

Karcinogenicitet

Långsiktiga djurstudier har inte utförts för att bedöma den potentiella karcinogeniciteten för natriumtiosulfat.

Nedsatt fertilitet

Informationen från djurstudier är otillräcklig för att bedöma effekterna av intravenös infusion av natriumtiosulfat på fertilitet.

Utvecklingstoxicitet

Det finns inte tillräckligt med information från djurstudier för att bedöma risker avseende utveckling vid intravenös infusion av natriumtiosulfat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Borsyra

Vatten för injektionsvätskor

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter öppnande. Om det inte används omedelbart är lagringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt sett inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid kontrollerad rumstemperatur för läkemedel som lagras i IV-påsar av polyvinylklorid, etenvinylacetat och polyolefin.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml injektionsflaskor av klart typ 1-glas förseglade med en propp av klorerat butylgummi och ett snäpplock i aluminium. Varje injektionsflaska innehåller 100 ml infusionsvätska, lösning.

Injektionsflaskorna levereras i kartonger med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta är ett sterilt läkemedel som är färdigt att användas för infusion.

Varje injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk och all oanvänd lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1734/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvätska, lösning
natriumtiosulfat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska på 100 ml innehåller 8 g natriumtiosulfat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: borsyra, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
8 g/100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning. Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Pedmarqsi ska inte ges till nyfödda yngre än 1 månad.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1734/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvätska, lösning
natriumtiosulfat

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska på 100 ml innehåller 8 g natriumtiosulfat.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: borsyra, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska
8 g/100 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning. Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Pedmarqsi ska inte ges till nyfödda yngre än 1 månad.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1734/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Pedmarqsi 80 mg/ml infusionsvätska, lösning natriumtiosulfat

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar få detta läkemedel. Den innehåller viktig information.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Pedmarqsi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Pedmarqsi
3. Hur Pedmarqsi ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pedmarqsi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Pedmarqsi är och vad det används för

Pedmarqsi innehåller den aktiva substansen natriumtiosulfat.

Pedmarqsi används för att minska risken för hörselnedsättning orsakad av cancerläkemedlet cisplatin. Det ges till barn och ungdomar i åldern 1 månad till 18 år som behandlas med cisplatin mot solida tumörer som inte har spridit sig till andra delar av kroppen.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Pedmarqsi

Ge inte Pedmarqsi

om barnet är

- allergiskt mot natriumtiosulfat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- ett spädbarn yngre än 1 månad.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får Pedmarqsi om barnet

- har fått en allergisk reaktion såsom hudutslag, nässel-feber eller svårigheter att andas efter en tidigare dos natriumtiosulfat,
- har en känd allergi mot kemikalier som kallas sulfiter – detta kan innebära att du eller ditt barn löper större risk att få en allergisk reaktion mot detta läkemedel,
- har nedsatt njurfunktion eller allvarlig njursjukdom,
- behöver en kost med lågt saltintag på grund av ett annat medicinskt tillstånd.

Andra läkemedel och Pedmarqsi

Tala om för läkaren eller en sjuksköterska om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska inte ges om du eller ditt barn är gravid (eller kan bli gravid) eller ammar. Detta läkemedel ges enbart efter cisplatinkemoterapi och cisplatin kan skada foster och spädbarn. Diskutera med läkare om det finns ett behov av preventivmedel både under behandlingen och i 6 månader efter behandlingen.

Pedmarqsi innehåller borsyra

Detta läkemedel innehåller borsyra, som kan försämra fertiliteten när det ges kroniskt.

Pedmarqsi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 23 mg natrium (huvudingrediensen i kok-/bordssalt) per ml. Detta motsvarar 1–2 % av det säkra intaget av natrium via kosten för barn i åldern 1–17 år och 12 % hos spädbarn i åldern 7–11 månader.

3. Hur Pedmarqsi ges

Innan du eller ditt barn får detta läkemedel kommer han/hon att få läkemedel mot illamående för att förhindra kräkningar.

Detta läkemedel är en lösning som ges som en infusion (dropp) i en ven av en läkare eller sjuksköterska. Detta görs vanligtvis via en slang som förs in i en ven i bröstet, en så kallad central venkateter. Infusionen ges under 15 minuter. Behandlingen inleds 6 timmar efter att cisplatindosen har avslutats.

Dosen av detta läkemedel beräknas utifrån din storlek (kroppsyta) i m², vilket beräknas utifrån längd och vikt. Den rekommenderade dosen för dem som väger 10 kg eller mer är 12,8 g per m², medan lägre doser ges till dem som väger mindre än 10 kg. Din läkare avgör vilken dos som är rätt för dig eller ditt barn.

Om du eller ditt barn får för stor mängd av Pedmarqsi

Eftersom dosen beräknas och kontrolleras av hälso- och sjukvårdspersonal är det osannolikt att du eller ditt barn får fel mängd. Vid överdosering kan du eller ditt barn drabbas av illamående, kräkningar, förändringar i nivåerna av natrium, fosfat eller kalium i blodet, förändringar i blodtrycket eller förurning av blodet (metabolisk acidosis) som kan orsaka illamående, kräkningar, dåsighet och andfäddhet. Din läkare kan ge dig eller ditt barn symtomatisk behandling för dessa biverkningar.

Kontakta läkare eller sjuksköterska om du har fler frågor om användningen av detta läkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Om du eller ditt barn får en allvarlig allergisk reaktion mot detta läkemedel med symtom såsom hudutslag, tryck över bröstet, pipande andning, dyspné eller frusenhet ska du eller barnet omedelbart tala om det för läkare eller sjuksköterska.

Andra biverkningar

De andra biverkningarna som orsakas av detta läkemedel är vanligtvis lindriga. Biverkningarna som du eller ditt barn kan uppleva är följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Illamående
- Kräkningar
- Sänkta nivåer av fosfat eller kalium i blodprov
- Ökad nivå av natrium i blodprov

Vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 100 användare)

- Förhöjt eller sänkt blodtryck
- Sänkt nivå av kalcium i blodprov
- Försurning av blodet (metabolisk acidosis) som kan orsaka illamående, kräkningar, dåsighet och andfåddhet

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Pedmarqsi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är natriumtiosulfat i vattenfri form.
- Övriga innehållsämnen är
 - borsyra (0,25 mg/ml),
 - vatten för injektionsvätskor,
 - saltsyra och natriumhydroxid för pH-justering (se avsnitt 2; Pedmarqsi innehåller natrium).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel är en infusionsvätska, lösning.

Detta läkemedel är en klar och färglös steril lösning som levereras i injektionsflaskor av klart glas, förseglade med en gummipropp och ett snäpplock i aluminium. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda **för hälso- och sjukvårdspersonal**:

Dosering och administreringsätt

Tidpunkt för administrering i förhållande till cisplatin

Tidpunkten för administrering av natriumtiosulfat i förhållande till cisplatinkemoterapi är av avgörande betydelse.

Om natriumtiosulfat administreras

- mindre än 6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin kan detta minska den effekt som cisplatin har på tumören,
- mer än 6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin är läkemedlet eventuellt inte effektivt när det gäller att förebygga ototoxicitet.

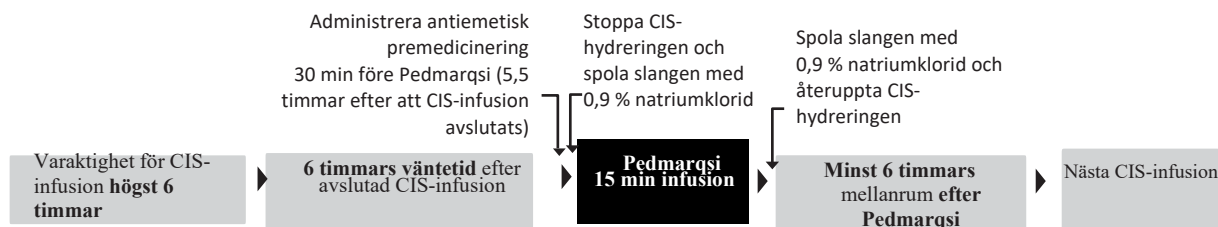
Natriumtiosulfat får endast användas efter infusioner av cisplatin som varar högst 6 timmar. Använd inte natriumtiosulfat om

- infusionen av cisplatin pågår i mer än 6 timmar, eller
- en efterföljande infusion av cisplatin planeras inom 6 timmar.

Om cisplatin administreras under flera på varandra följande dagar måste man säkerställa att det går minst 6 timmar efter infusionen av natriumtiosulfat innan en efterföljande infusion av cisplatin ges.

Följande gäller efter avslutad infusion av cisplatin:

- Tillhandahåll högeffektiv intravenös antiemetisk kombinationsbehandling 30 minuter före administrering av natriumtiosulfat, dvs. 5,5 timmar efter avslutad infusion av cisplatin.
- Detta läkemedel är en infusionsvätska, lösning som är färdig att användas.
- Förbered de ml natriumtiosulfat som behövs, 80 mg/ml, i en spruta eller tillsätt till en tom, steril infusionspåse.
- Stoppa cisplatinhydreringsvätskan och spola slangen med natriumklorid 0,9 %.
- Infundera natriumtiosulfat i 15 minuter (6 timmar efter avslutad infusion av cisplatin).
- Spola slangen med natriumklorid 0,9 % och återuppta cisplatinhydreringen omedelbart efteråt.



CIS = cisplatin

Se ”*Tidpunkt för administrering i förhållande till cisplatin*” för kritisk information om tidpunkten för administrering av natriumtiosulfat.

Detta läkemedel tillhandahålls som en injektionsflaska för engångsbruk som innehåller 8 g som 80 mg/ml. Den rekommenderade dosen natriumtiosulfat för att förebygga cisplatininducerad ototoxicitet är viktbaserad och omräknad till kroppsyta enligt tabellen nedan:

Kroppsvikt	Dos	Volym
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5 till 10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Anvisningar för användning, hantering och destruktion

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har påvisats i 24 timmar vid kontrollerad rumstemperatur för läkemedel som lagras i IV-påsar av polyvinylklorid, etenvinylacetat och polyolefin.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart efter öppnande. Om det inte används omedelbart är lagringstider vid användning och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt sett inte vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C.