

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pedmarqsi 80 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 100 ml viaal sisaldab 8 g naatriumtiosulfaati veevaba soolana.

Üks ml infusioonilahust sisaldab 80 mg naatriumtiosulfaati.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks ml infusioonilahust sisaldab 0,25 mg boorhapet ja 23 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

Infusioonilahus on nähtavate osakesteta selge värvitu lahus, mille pH on 7,7...9,0 ja osmolaalsus 980...1200 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pedmarqsi on näidustatud tsisplatiinipõhise keemiaravi põhjustatud ototoksilisuse ennetamiseks 1 kuu kuni alla 18-aasta vanustel lokaalsete mittemetastaatiliste soliidtuumoritega patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Pedmarqsi on ette nähtud ainult haiglas kasutamiseks asjakohase kvalifikatsiooniga arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitav naatriumtiosulfaadi annus tsisplatiini põhjustatud ototoksilisuse ennetamiseks põhineb kehamassil ja normaliseeritakse kehapindala suhtes vastavalt allolevale tabelile:

Kehamass	Annus	Ruumala
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5...10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Iivelduse ja oksendamise esinemissageduse vähendamiseks on soovitatav eelnev ravi antiemeetikumidega (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Enneaegsed ja tähtajalised vastsündinud alates sünnist kuni alla 1 kuu vanuseni

Naatriumtiosulfaat on vastunäidustatud vastsündinutele alates sünnist kuni alla 1 kuu vanuseni (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2). Naatriumtioosulfaadi naatriumisalduse tõttu on neerukahjustusega patsientidel suurenenud kõrvaltoimete risk (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei soovitata annust kohandada (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Intravenoosne.

Hüpertoonilise koostise tõttu on soovitatav manustada tsentraalveeni.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Naatriumtioosulfaati manustatakse 15-minutise infusioonina.

Manustamise aeg tsisplatiini suhtes

Naatriumtioosulfaadi manustamise ajastus tsisplatiinipõhise keemiaravi suhtes on kriitilise tähtsusega. Kui naatriumtioosulfaati manustatakse

- vähem kui 6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu: võib väheneda tsisplatiini efektiivsus kasvaja vastu;
- rohkem kui 6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu: ei pruugi olla efektiivne ototoksilisuse ennetamisel.

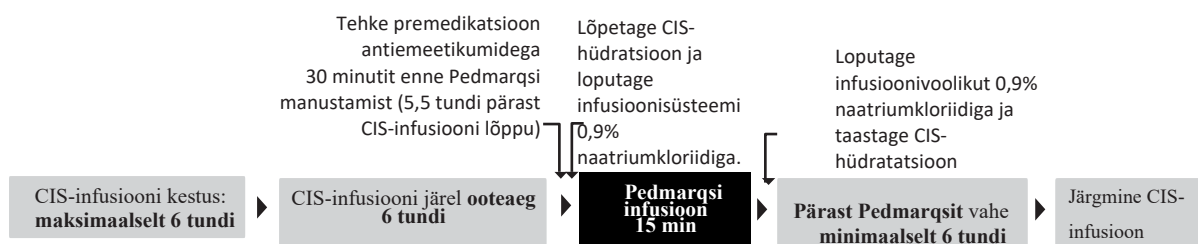
Kasutage naatriumtioosulfaati ainult pärast tsisplatiini infusiooni kestusega 6 tundi või vähem. Ärge kasutage naatriumtioosulfaati, kui

- tsisplatiini infusioon kestab üle 6 tunni või
- järgmine tsisplatiini infusioon on kavandatud teha 6 tunni sees.

Kui tsisplatiini manustatakse järjestikustel päevadel, tuleb pärast naatriumtioosulfaadi infusiooni tagada vähemalt 6-tunnine vahe enne järgmist tsisplatiini infusiooni.

Pärast tsisplatiini infusiooni lõppu:

- Kasutage väga efektiivset mitme toimeainega intravenoosset antiemeetilist ravi 30 minutit enne naatriumtioosulfaadi manustamist, st 5,5 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu.
- See ravim on kasutusvalmis infusioonilahus.
- Valmistage vajalik kogus (ml) naatriumtioosulfaati (80 mg/ml) süstlas või lisage tühja steriilsesse infusioonikotti.
- Lõpetage tsisplatiiniraviga seotud hüdratsioonivedeliku manustamine ja loputage infusioonivoolik 0,9% naatriumkloriidiga.
- Manustage naatriumtioosulfaat 15-minutise infusioonina (6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu).
- Loputage infusioonivoolik 0,9% naatriumkloriidiga ja alustage tsisplatiinraviga seotud hüdratsiooni kohe pärast seda.



CIS = tsisplatiin

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõiguse 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Alla 1 kuu vanused vastündinud hüpernatreemia riski tõttu (vt lõik 4.4).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes teatati ülitundlikkusreaktsioonidest pärast naatriumtiosulfaadi manustamist (vt lõik 4.8). Sümptomid olid lööve, tahhükardia, külmavärinad ja düspnoe.

Naatriumtiosulfaat võib sisaldada mikrokoguses naatriumsulfitit. See võib harva põhjustada mitmeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi. Sulfititundlikkust täheldatakse sagedamini astmaatilistel kui mitteastmaatilistel inimestel.

Allergilise reaktsiooni korral peavad kohe manustamiseks olema käepärast antihistamiinid (nt difenhüdramiin ja steroidid). Kui reaktsioon on selline, et patsient jätkab naatriumtiosulfaadi kasutamist pärast järgmist tsisplatiini manustamist, tuleb teha premedikatsioon antihistamiinidega ja patsienti hoolikalt jälgida.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Annuse 12,8 g/m² korral tekkinud naatriumikoormus on 162 mmol/m², annuse 9,6 g/m² korral 121 mmol/m² ja annuse 6,4 g/m² korral 81 mmol/m². Enne naatriumtiosulfaadi manustamist ravitsükli ajal tuleb hoolikalt jälgida elektrolüütide tasakaalu ja vererõhku ning naatriumtiosulfaati ei tohi manustada, kui naatriumi algsisaldus seerumis on > 145 mmol/l.

Alla 1-kuustel patsientidel on naatriumi homöostaas vähem arenenud, mistõttu on naatriumtiosulfaat vastündinutele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samuti tuleb jälgida seerumi magneesiumi-, kaaliumi- ja fosfaadisaldust ning vajaduse korral manustada neid täiendavalt, sest tsisplatiinipõhise keemiaraviga seonduv vedelike manustamine koos naatriumtiosulfaadi manustamisega võib põhjustada mööduvaid elektrolüütide sisalduse häireid.

Iiveldus ja oksendamine

Naatriumtiosulfaadi infusiooniga kaasnevalt võib täheldada iivelduse ja oksendamise esinemissageduse ja raskusastme mööduvat suurenemist lühikese aja jooksul manustatud liiga suure naatriumi koguse tõttu (vt lõik 4.8). Lisaks profülaktilistele antiemeetikumidele, mida manustatakse enne tsisplatiini manustamist, tuleb 30 minutit enne naatriumtiosulfaadi manustamist täiendavalt manustada mitmetoimelisi antiemeetikume. Iiveldus ja oksendamine lõppevad tavaliselt peagi pärast naatriumtiosulfaadi infusiooni lõppu.

Neerukahjustus

On teada, et naatriumtiosulfaat eritub olulisel määral neerude kaudu (vt lõik 5.2) ning kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel võib olla suurem naatriumtiosulfaadi kõrvaltoimete risk. Et tsisplatiinipõhise keemiaravi seostatakse neerutoksilisusega, tuleb jälgida neerufunktsiooni ja olla ettevaatlik, jälgides hoolikalt elektrolüüte, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) langeb alla 60 ml/min/1,73 m².

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab puhvrina 0,25 mg/ml boorhapet. Boorhape võib kahjustada fertiilsust, kui seda manustatakse krooniliselt suuremates annustes kui 0,2 mg/kg ööpäevas. Ravimit manustatakse

perioodiliselt 6...30 korda 6 kuu jooksul seoses tsisplatiinipõhise keemiaraviga. Koos joogiveest saadava boorhappega on see 0,17...0,22 mg/kg ööpäevas olenevalt lapse vanusest ja kasvust.

Ravim sisaldab 1 ml kohta 23 mg naatriumi, mis on 1,15% WHO soovitatud maksimaalsest ööpäevasest naatriumikogusest täiskasvanutele (2 g). See vastab ka 1,15...2,1%-le Euroopa Toiduohutusameti (EFSA) ohutust päevadoosist 1...17-aastastele lastele, mis on 1,1...2 g naatriumi, ning 11,5%-le EFSA ohutust päevadoosist 0,2 g naatriumi 7...11-kuustele imikutele. Seda tuleb arvestada piiratud naatriumisisaldusega dieedil olevatel patsientidel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Naatriumtiosulfaati tohib manustada ainult vähemalt 6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu. Naatriumtiosulfaati ei tohi manustada, kui tsisplatiini infusioon kestab üle 6 tunni või kui järgmine tsisplatiini infusioon on kavandatud teha järgmise 6 tunni sees (vt lõik 4.2). Edasilükatud manustamine hoiab ära võimaliku tsisplatiinipõhise keemiaravi kasvjavastase efektiivsuse mõjutamise.

Muid koostoimeuuringuid ei ole tehtud. Olulised farmakokineetilised koostoimed on ebatõenäolised, sest tiosulfaati manustatakse harva, ainult koos tsisplatiiniga ja tiosulfaat eritub kiiresti mõne tunni jooksul pärast manustamist. Naatriumtiosulfaat võib indutseerida CYP2B6 toimet (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Naatriumtiosulfaadi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud. Naatriumtiosulfaadi intravenoosse infusiooni reproduktiivtoksilisuse loomuringud on ebapiisavad (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav vältida naatriumtiosulfaadi kasutamist raseduse ajal.

Naatriumtiosulfaat on näidustatud manustamiseks ainult seoses tsisplatiinipõhise keemiaraviga. Tsisplatiini ei kasutata raseduse ajal, v.a kui arst peab riski konkreetsele patsiendile kliiniliselt põhjendatuks. Tsisplatiini saavaid patsiente tuleb hoiatada, et ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi tsisplatiiniga tuleb kasutada sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid, sest tsisplatiin on embrüotoksiline ja fetotoksiline.

Imetamine

Ei ole teada, kas naatriumtiosulfaat/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ettevaatusmeetmena on soovitatav vältida naatriumtiosulfaadi kasutamist imetamise ajal.

Naatriumtiosulfaat on näidustatud kasutamiseks ainult seoses tsisplatiinipõhise keemiaraviga, mille ajal on imetamine naispatsientidele vastunäidustatud.

Fertiilsus

Naatriumtiosulfaadi toime kohta fertiilsusele kliinilised andmed puuduvad. Loomuringute andmed on ebapiisavad, et hinnata naatriumtiosulfaadi intravenoosse infusiooni mõju fertiilsusele.

Naatriumtiosulfaat on näidustatud manustamiseks ainult seoses tsisplatiinipõhise keemiaraviga. On teada, et ravi tsisplatiiniga kahjustab fertiilsust.

Ravim sisaldab 0,25 mg/ml boorhapet, mis võib mõjutada fertiilsust, kui ravimit manustatakse krooniliselt annustes üle 0,2 mg/kg ööpäevas (vt lõik 4.4).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Naatriumtiosulfaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige raskem kõrvaltoime on ülitundlikkus esinemissagedusega ≥ 1 juhu 1 patsiendi kohta (11%) (vt lõik 4.4).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed esinemissagedusega ≥ 1 juhu 1 patsiendi kohta olid oksendamine (44%), iiveldus (23%), hüpernatreemia (19%), hüpofosfateemia (18%) ja hüpokaleemia (21%).

Kõrvaltoimete tabel

Tabel 1 allpool on kooskõlas MedDRA organsüsteemide klassifikatsiooni (SOC ja eelistermin) ja sagedusega. Esinemissagedust hinnati järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjestuses.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Väga sage (11%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpokaleemia	Väga sage (21%)
	Hüpernatreemia	Väga sage (19%)
	Hüpofosfateemia	Väga sage (18%)
	Metaboolne atsidoos	Sage (3%)
	Hüpokaltseemia	Sage (7%)
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Sage (2%)
	Hüpotensioon	Sage (2%)
Seedetrakti häired	Oksendamine	Väga sage (44%)
	Iiveldus	Väga sage (23%)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Iiveldus ja oksendamine

Naatriumtiosulfaadi manustamine on seotud iivelduse ja oksendamise suure esinemissagedusega. Iiveldus ja oksendamine lõppevad tavaliselt peagi pärast naatriumtiosulfaadi infusiooni lõppu (vt lõik 4.4).

Hüpernatreemia

Annuse 12,8 g/m² korral tekkiv naatriumikoormus on 162 mmol/m², annuse 9,6 g/m² korral 121 mmol/m² ja annuse 6,4 g/m² korral 81 mmol/m². Kliinilistes uuringutes täheldati nendega ekvivalentsete naatriumtiosulfaadi annuste manustamisel seerumi naatriumisalduse väikest mööduvat suurenemist, olenemata vanusest, kehapiindalast, kehamassist, naatriumtiosulfaadi ööpäevasest koguanusest või tsisplatiini tsüklist. Naatriumisaldus väheneb taas algtasemeni 18 või 24 tundi pärast manustamist.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Hüpofosfateemia ja hüpokaleemia esinevad sageli pärast ravi naatriumtiosulfaadiga. Elektrolüütide tasakaalu ja vererõhku tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Naatriumtioosulfaadi liigsed annused võivad eeldatavalt põhjustada rasket iiveldust ja oksendamist ning elektrolüütide tasakaalu häireid, vererõhu muutusi ja atsidoosi. Üleannustamise ravi peab sisaldama üldtoetavaid meetmeid, sealhulgas vedelike manustamist ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist. Naatriumtioosulfaadi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Naatriumtioosulfaadi kaitsemehhanism ototoksilisuse vastu ei ole täielikult teada, kuid see võib hõlmata endogeensete antioksidantide sisalduse suurenemist, rakusisesest oksüdatiivse stressi inhibeerimist ning tsisplatiini ja naatriumtioosulfaadi tioolirühma otsest koostoimet, mistõttu tekib mitteaktiivseid plaatina liike.

Naatriumtioosulfaadi samaaegne inkubeerimine tsisplatiiniga vähendas tsisplatiini *in vitro* tsütotoksilisust kasvajakude suhtes; naatriumtioosulfaadi hilisem lisamine nendele kultuuridele takistas kaitsva toime teket.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilise farmakodünaamika kohta ei ole rohkem teavet kui see, mis on esitatud toimemehhanismi jaotises.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naatriumtioosulfaadi (*sodium thiosulfate*, STS) efektiivsust tsisplatiini (CIS) põhjustatud ototoksilisuse ennetamisel uuriti kahes mitmekeskses uuringus, kus 112 eri tüüpi soliidtuumoriga last said pärast iga CIS-infusiooni manustamist STS-ravi. Ohutus on tõendatud 1...5 naatriumtioosulfaadi annuse kasutamisel ühe keemiaravitsükli kohta; raviskeemid varieerusid 1 annusest (CIS+STS) tsükli kohta kuni 5 annuseni (CIS+STS) tsükli kohta.

1. uuring – keskne uuring

1. uuring oli mitmekeskseline, randomiseeritud, kontrolliga ja avatud uuring, milles hinnati STSi efektiivsust ja ohutust ototoksilisuse vähendamisel lastel, kes said CIS-keemiaravi standardse riskiga hepatoblastoomi (SR-HB) korral. Uuringusse kaasati histoloogiliselt kinnitatud hepatoblastoomi esmadiagnoosiga 1...18-aastased lapsed. Lapsed randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama pärast iga CIS-annust STSi (CIS + STS-rühm) või saama ainult CISi.

CIS manustati 6-tunnise intravenoosse infusioonina. Neli CIS-kuuri tehti enne operatsiooni ja 2 lisakuuri pärast operatsiooni.

CIS+STS-rühmas manustati STSi intravenoosne infusioon 15 minuti jooksul, alustades 6 tundi pärast iga CIS-infusiooni lõppu. STSi annused sõltusid lapse kehmassist järgmiselt: lapsed kehmassiga

> 10 kg said STSi 12,8 g/m², lapsed kehamassiga ≥ 5 kuni ≤ 10 kg said STSi 9,6 g/m² ja lapsed kehamassiga < 5 kg said STSi 6,4 g/m².

Uuringusse oli kaasatud 129 last ja randomiseeriti 114 last (61 patsienti CIS+STS-rühma ja 53 patsienti ainult CIS-rühma). Randomiseeritud 114 patsiendi seast eemaldati enne ravi 5 patsienti: 2 patsienti vanema nõusoleku tagasivõtmise tõttu, 2 patsienti suure riskiga hepatoblastoomiks ümberklassifitseerimise tõttu ja 1 patsient uuringuks sobimatuse tõttu.

Kuulmislangus määratleti kui Brocki staadium ≥ 1, mida mõõdeti audioloogiliste hindamistega pärast uuringuravi lõppu või vähemalt 3,5 aasta vanuses, kui oli võimalik saada usaldusväärne tulemus, olenevalt sellest, kumb oli hilisem. Laste osakaal, kellel oli kuulmislangus vanuses ≥ 3,5-aastat, oli CIS+STS-rühmas ligikaudu pool (20 last [35,1%]) võrreldes ainult CIS-rühmaga (35 last [67,3%]) (tabel 2). Hinnati ka tüsistustevaba ja üldist elumust.

Tabel 2. 1. uuringu patsiendipopulatsiooni ja kuulmislanguse kokkuvõte

	Ainult CIS	CIS + STS
Patsiendipopulatsioon		
n (ravikavatsusega populatsioon)	52	57
Vanus (a), mediaan (min, max)	1,1 (0,3; 5,9)	1,1 (0,1; 8,2)
Kehamass (kg) (keskmine, standardhälve)	10,25 (3,26)	10,23 (3,76)
n (ravitud populatsioon)	56	53
CIS-tsüklite arv (keskmine, standardhälve)	5,8 (1,0)	5,9 (0,6)
Kumulatiivne CIS-annus (mg/m ²) (keskmine, standardhälve)	362,851 (98,871)	363,860 (96,607)
Kumulatiivne STS-annus (g/m ²) (keskmine, standardhälve)	--	85,149 (24,390)
Kuulmislangusega patsiendid		
n (ravikavatsusega populatsioon)	52	57
Jah, n (%)	35 (67,3)	20 (35,1)
Ei, n (%)	17 (32,7)	37 (64,9)
Suhteline risk (95% usaldusvahemik)		0,521 (0,349; 0,778)
p-väärtus		<0,001

Kuulmislanguse risk oli CIS+STS-rühmas statistiliselt oluliselt väiksem kui ainult CIS-rühmas, mis vastab kliiniliselt olulisele 48% väiksemale riskile pärast STS-ravi.

Järelkontrolli kestuse mediaanväärtusel 4,27 aastat oli ravirühmade ([CIS+STS vs. ainult CIS]) riskisuhe tüsistustevaba elumuse korral järgmine: 0,96; 95% usaldusvahemik: 0,42; 2,23) ja üldise elumuse korral (riskisuhe: 0,48; 95% usaldusvahemik: 0,09; 2,61).

2. uuring – toetav uuring

2. uuring oli mitmekeskeskuseline, randomiseeritud, kontrolliga ja avatud uuring, et hinnata STSi efektiivsust ja ohutust kuulmislanguse ennetamisel lastel, kes said CIS-keemiaravi idurakk-kasvaja (25,6%), hepatoblastoomi (5,6%), medulloblastoomi (20,8%), neuroblastoomi (20,8%), osteosarkoomi (23,2%), ebatüüpilise teratoidse/rabdoidse kasvaja (1,6%), soonpõimiku kartsinoomi (0,8%) või anaplastilise astrotsütoomi (0,8%) tõttu; või mis tahes muu CISiga ravitava pahaloomulise kasvaja tõttu; 7,5% olid saanud eelnevalt kraniaalkiiritust. Uuringusse kaasati 1...18-aastased lapsed, kellele oli määratud keemiaraviskeem kumulatiivse CIS-annusega ≥ 200 mg/m², kusjuures individuaalsed CIS-annused tuli manustada ≤ 6 tunni jooksul. Lapsed randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama STSi 6 tundi pärast iga CIS-annust (CIS+STS) või keemiaravi, mis hõlmas CISi, ilma järgneva STS-ravita (ainult CIS).

CISi manustati vastavalt sel ajal tervishoiuasutuses kasutatud haiguspetsiifilistele vähiraviprotokollidele. Kui kavandati mitu CIS-annust ööpäevas, nähti protokolliga ette vähemalt 10-tunnine vahe iga STS-infusiooni ja järgmise ööpäeva CIS-infusiooni vahel.

CIS+STS rühmas manustati STS annuses 10,2 g/m² intravenoosse infusioonina 15 minuti jooksul, alustades 6 tundi pärast iga CIS-infusiooni lõppu. Annust vähendati lastel, kellele raviplaani järgi manustati CISi kehamassi kg kohta noore ea või väikse kehamassi tõttu, STSi annuseni 341 mg/kg.

Esmane tulemusnäitaja oli kuulmislanguse proportsionaalne esinemus CIS+STS-rühma ja ainult CIS-rühma vahel, mis määratleti, võrreldes ASHA (*American Speech-language-Hearing Association*) kriteeriumidega, mida hinnati uuringu alguses ja 4 nädalat pärast viimast ravikuuri tsisplatiiniga. Hinnati ka tuisistustevaba elumuse näitajaid, st kasvaja progressiooni olemasolu või puudumist või taasteket või järgnevat pahaloomulise kasvaja teket ning üldist elumust.

Uuringusse oli kaasatud 131 last ja randomiseeriti 125 last (61 patsienti CIS+STS-rühma ja 64 patsienti ainult CIS-rühma). Randomiseeritud 125 patsiendi seast eemaldati enne ravi 2 patsienti: 1 patsient vanema nõusoleku tagasivõtmise tõttu ja 1 patsient uuriija otsuse tõttu.

Neil 104 patsiendil, kellele tehti kuulmise hindamine uuringu alguses ja järelhindamisel 4 nädala pärast, oli kuulmislangusega laste osakaal CIS+STS-rühmas (14 patsienti [28,6%]) ligikaudu pool ainult CIS-rühmas olevate laste osakaalust (31 patsienti [56,4%]) (tabel 3).

Tabel 3. 2. uuringu patsiendipopulatsiooni ja kuulmislanguse kokkuvõte

	Ainult CIS	CIS + STS
Patsiendipopulatsioon		
n (ravikavatsusega populatsioon)	64	61
Vanus (a), mediaan (min, max)	8,3 (1, 18)	10,7 (1, 18)
n (ravikavatsusega populatsioon)	64	59
Kehamass (kg) (keskmine, standardhälve)	37,3 (24,9)	39,1 (28,3)
n (ohutuspopulatsioon)	64	59
CIS-tsüklite arv (keskmine, standardhälve)	3,8 (1,5)	3,1 (1,4)
Kumulatiivne CIS-annus (mg/m ²) (keskmine, standardhälve)	391,47 (98,40)	337,57 (118,33)
Kumulatiivne STS-annus (g/m ²) (keskmine, standardhälve)	--	108,23 (80,24)
Kuulmislangusega patsiendid		
n (efektiivsuspopulatsioon)	55	49
Jah, n (%)	31 (56,4)	14 (28,6)
Ei, n (%)	24 (43,6)	35 (71,4)
Suhteline risk (95% usaldusvahemik)		0,516 (0,318; 0,839)
p-väärtus		0,0040

Kuulmislanguse risk oli CIS+STS-rühmas statistiliselt oluliselt väiksem kui ainult CIS-rühmas, mis vastab kliiniliselt olulisele 48% väiksemale riskile pärast STS-ravi.

Järelkontrolli kestuse mediaanväärtusel 5,33 aastat oli ravirühmade ([CIS+STS vs. ainult CIS]) riskisuhe tuisistustevaba elumuse korral järgmine: 1,27; 95% usaldusvahemik: 0,73; 2,18). Täheledata erinevust üldises elumuses (riskisuhe: 1,79; 95% usaldusvahemik: 0,86; 3,72). Patsientidel, kes *post hoc* rühmitati vastavalt lokaalsele haigusele, oli rühmadevaheline riskisuhe tuisistustevaba elumuse korral (1,02; 95% usaldusvahemik: 0,49; 2,15) ja üldise elumuse korral (riskisuhe: 1,23; 95% usaldusvahemik: 0,41; 3,66).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub naatriumtioosulfaat halvasti ja seda tuleb manustada intravenoosselt. Naatriumtioosulfaadi plasmakontsentratsioon on suurim naatriumtioosulfaadi intravenoosse infusiooni lõpus ja väheneb pärast seda kiiresti terminaalise eritumise poolväärtusajaga

ligikaudu 50 minutit. Annuse-eelne tase taastub 3...6 tunni jooksul pärast infusiooni. Üle 95% naatriumtiosulfaadist eritub uriiniga esimese 4 tunni jooksul pärast manustamist. Seega ei teki kuhjumist plasmas, kui naatriumtiosulfaati manustatakse kahel järjestikusel päeval.

Lastel ja täiskasvanutel oli naatriumtiosulfaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon pärast annusele $12,8 \text{ g/m}^2$ vastava annuse 15-minutist infusiooni ligikaudu 13 mM. Tiosulfaadi plasmakontsentratsioon muutub annusega proportsionaalselt. Näis, et vanus ei mõjuta naatriumtiosulfaadi maksimaalset plasmakontsentratsiooni ega selle hilisemat vähenemist. Populatsiooni farmakokineetiline mudel, mis hõlmab laste kasvu ja küpsemise muutujaid, näitas, et prognoositud naatriumtiosulfaadi plasmakontsentratsioon infusiooni lõpus oli järjepidev määratud vanuse- ja kehamassivahemikes kõigi soovitatavate annuste korral.

Jaotumine

Naatriumtiosulfaat ei seonu inimese plasmavalkudega. Naatriumtiosulfaat on anorgaaniline sool ning tiosulfaadi anioonid ei läbi kergesti membraane. Seega näib jaotusruumala suuresti piirduvat rakuväliste ruumidega ja on täiskasvanutel hinnanguliselt 0,23 l/kg. Loomadel on leitud, et naatriumtiosulfaat jaotub kohleasse. Jaotumine läbi hematoentsefaalbarjääri või platsenta puudub või on piiratud. Tiosulfaat on endogeenne ühend, mida esineb kõikjal rakkudes ja elundites. Täiskasvanud vabatahtlikel oli endogeenne tiosulfaadisaldus seerumis $5,5 \pm 1,8 \text{ } \mu\text{M}$.

Biotransformatsioon

Naatriumtiosulfaadi metaboliite ei ole kliiniliste uuringute käigus kindlaks määratud. Tiosulfaat on väävlit sisaldavate aminohapete metabolismi endogeenne vahesaadus. Tiosulfaadi metabolism ei hõlma CYP-ensüüme, vaid see metaboliseerub tiosulfaadi vääveltransferaasi ja tiosulfaadi reduktaasi aktiivsuse mõjul sulfitiks, mis oksüdeerub kiiresti sulfaadiks.

Eritumine

Naatriumtiosulfaat (tiosulfaat) eritub glomerulaarfiltratsioonil. Pärast manustamist on tiosulfaadi sisaldus uriinis suur ja ligikaudu pool naatriumtiosulfaadi annusest eritub muutumatuna uriiniga, kusjuures peaaegu kõik eritub esimese 4 tunni jooksul pärast manustamist. GFRi näitajana oli tiosulfaadi neerukliirens hästi võrreldav inuliini kliirensiga.

Endogeenselt toodetud tiosulfaadi eritumine sapis oli väga väike ja see ei suurenenud pärast naatriumtiosulfaadi manustamist. Massibilansi uuringuid ei ole tehtud, kuid eeldatakse, et neeruväline kliirens põhjustab peamiselt sulfaatide eritumist neerude kaudu. Väike osa naatriumtiosulfaadi sulfaanväävlit võib osaleda väävli endogeenses metabolismis rakkudes.

Neerukahjustus

Hemodialüüsi saavatel patsientidel oli naatriumtiosulfaadi kliirens $2,04 \pm 0,72 \text{ ml/min/kg}$ (dialüüsita) võrreldes $4,11 \pm 0,77 \text{ ml/min/kg}$ tervetel vabatahtlikel. See kliirens oli suuresti sarnane mitterenaalse kliirensiga, mida täheldati tervetel vabatahtlikel ($1,86 \pm 0,45 \text{ ml/min/kg}$). Et hemodialüüsil patsientidel ei toimu glomerulaarfiltratsiooni, suurenes tiosulfaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu ainult 25% ja kogukontsentratsioon peaaegu kaks korda. Tiosulfaadi plasmakontsentratsioon on kõige olulisem ravimi efektiivsusega seotud parameeter. Lisaks arvatakse, et kõige sagedamad kõrvaltoimed on seotud naatriumtiosulfaadi manustamisega kaasneva naatriumikoormusega ja elektrolüütide tasakaalu häiretega (vt lõik 4.4). Mittekliinilised uuringud tõendasid, et akuutset toimet piirav annus oli seotud naatriumi tarbimisega. Naatriumtiosulfaat on näidustatud manustamiseks ainult seoses tsisplatiinipõhise keemiaraviga. Tsisplatiin on vastunäidustatud olemasoleva neerukahjustusega patsientidele, ja kuna tsisplatiini ei manustata, ei manustata ka naatriumtiosulfaati.

Maksakahjustus

Puuduvad andmed naatriumtioosulfaadi kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel . Tioosulfaadi vääveltransferaasi/-reduktaasi aktiivsus on siiski üldlevinud, sealhulgas sellistes kudedes nagu erütrotsüüdid, maks, neerud, sool, lihased ja peaju. Seetõttu on tioosulfaadi farmakokineetika muutused maksakahjustusega patsientidel tõenäoliselt piiratud ja kliiniliselt ebaolulised.

Koostoimete uuringud

Naatriumtioosulfaat ei seonu inimese plasmavalkudega. Naatriumtioosulfaadi keemilised omadused ning tähelepanek, et naatriumtioosulfaat ei läbi kergesti membraanbarjääre ning eritub glomerulaarfiltratsiooni teel, muudavad koostoime ravimite membraanikaudsete transporteritega ebatõenäoliseks.

In vitro uuringud

Tsütokroom P450 ensüümid

Naatriumtioosulfaat on CYP2B6, kuid mitte CYP1A2 või CYP3A4 indutseerija. Naatriumtioosulfaat ei ole kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ega CYP3A4 inhibiitor.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Naatriumtioosulfaat ei olnud genotoksiline *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni testis (Amesi test) koos metaboolse aktivatsiooniga või ilma ega olnud klastogeenne imetajarakkude *in vitro* katses (õdekromatiidide vahetus), milles kasutati inimese perifeerseid lümfotsüüte.

Kantserogeensus

Naatriumtioosulfaadi võimaliku kantserogeensususe hindamiseks ei ole tehtud pikaajalisi loomuringuid.

Fertiilsuse kahjustus

Loomuringute andmed on ebapiisavad, et hinnata naatriumtioosulfaadi intravenoosse infusiooni mõju fertiilsusele.

Arengutoksilisus

Loomuringute teave on ebapiisav, et hinnata naatriumtioosulfaadi intravenoosse infusiooniga kaasnevaid arenguriske.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Boorhape
Süstevesi
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast avamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutaja; tavaliselt ei ole see pikem kui 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.

Polüvinüülkloriidist, etüleenvinüülatsetaadist ja polüolefiinist kottides intravenoosse infusiooni jaoks säilitatava ravimi kasutusaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõendatud 24 tunni jooksul kontrollitud toatemperatuuril.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitustingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüp, 100 ml, selged klaasviaalid, mis on suletud klooritud butüülkummist korki ja eemaldatava alumiiniumkattega. Üks viaal sisaldab 100 ml infusioonilahust.

Viaale turustatakse pakendites, milles on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

See ravim on kasutusvalmis steriilne infusioonilahus.

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1734/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. mai 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pedmarqsi 80 mg/ml infusioonilahus
naatriumtiosulfaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 100 ml viaal sisaldab 8 g naatriumtiosulfaati.

3. ABIAINED

Abiained: boorhape, süstevesi, soolhape, naatriumhüdroksiid
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal
8 g/100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne kasutamine. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Pedmarqsit ei tohi kasutada alla 1-kuustel vastsündinutel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1734/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VAHETUL SISEPAKENDIL

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pedmarqsi 80 mg/ml infusioonilahus
naatriumtiosulfaat

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 100 ml viaal sisaldab 8 g naatriumtiosulfaati.

3. ABIAINED

Abiained: boorhape, süstevesi, soolhape, naatriumhüdroksoid
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

1 viaal
8 g/100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne kasutamine. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Pedmarqsi ei tohi kasutada alla 1-kuustel vastsündinutel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1734/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Pedmarqsi 80 mg/ml infusioonilahus naatriumtiosulfaat

Enne kui teie hakkate või teie laps hakkab seda ravimit saama, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pöörduge arsti või meditsiiniõe poole.
- Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Pedmarqsi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teie saate või teie laps saab Pedmarqsi
3. Kuidas Pedmarqsi kasutatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Pedmarqsi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Pedmarqsi ja milleks seda kasutatakse

Pedmarqsi sisaldab toimeainena naatriumtiosulfaati.

Pedmarqsi kasutatakse selleks, et vähendada pahaloomulise kasvaja ravimist tsisplatiinist tingitud kuulmislanguse riski. Ravimit manustatakse lastele ja noorukitele vanuses 1 kuu kuni 18 aastat, keda ravitakse tsisplatiiniga soliidtuumorite tõttu, mis ei ole levinud teistesse kehapiirkondadesse.

2. Mida on vaja teada enne, kui teie saate või teie laps saab Pedmarqsi

Ärge kasutage Pedmarqsi,

kui laps on:

- allergiline naatriumtiosulfaadi või selle ravimi mis tahes koostisosade suhtes (loetletud lõigus 6);
- alla 1 kuu vanune imik.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige arsti või meditsiiniõega enne, kui teie saate või teie laps saab Pedmarqsi, kui lapsel:

- on pärast naatriumtiosulfaadi eelmist annust tekkinud allergiline reaktsioon, näiteks lööve, nõgeslööve või hingamisraskused;
- on teadaolev kemikaalide suhtes, mida nimetatakse sulfititeks – see võib tähendada, et teil või lapsel võib selle ravimi suhtes suurema tõenäosusega tekkida allergiline reaktsioon;
- on halb neerutalitlus või raske neeruhaigus;
- laps vajab mõne muu terviseseisundi tõttu väikse soolasisaldusega dieeti.

Muud ravimid ja Pedmarqsi

Teatage arstile või meditsiiniõele, kui võtate või teie laps võtab või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei tohi kasutada, kui olete või teie laps on rase (või võib olla rase) ega imetamise ajal. Seda ravimit manustatakse alles pärast keemiaravi tsisplatiiniga ja tsisplatiin võib kahjustada imikut. Arutage oma arstiga, kas ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi on vaja kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

Pedmarqsi sisaldab boorhapet

See ravim sisaldab boorhapet, mis võib pikaajalisel manustamisel viljakust kahjustada.

Pedmarqsi sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab 23 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes milliliitris. See moodustab 1...2% naatriumi ohutust toidu kaudu tarbimisest 1...17-aastastel lastel ja 12% 7...11 kuu vanustel imikutel.

3. Kuidas Pedmarqsit kasutatakse

Enne kui teile või teie lapsele hakatakse seda ravimit manustama, antakse oksendamise ennetamiseks iiveldusvastaseid ravimeid.

See ravim on lahus, mida arst või meditsiiniõde manustab veeniinfusioonina. Seda tehakse tavaliselt rindkereveeni paigutatud vooliku kaudu (tsentraalveenikateeter). Infusioon kestab 15 minutit. Ravi alustatakse 6 tundi pärast tsisplatiini annuse manustamise lõppu.

Ravimi annus määratakse suuruse (kehapindala) järgi ruutmeetrites (m^2), mis arvutatakse pikkuse ja kehamassi järgi. Soovitav annus patsientidele kehamassiga vähemalt 10 kg on 12,8 g/ m^2 ; alla 10 kg kaaluvatele patsientidele manustatakse väiksemaid annuseid. Teie arst määrab teile või teie lapsele sobiva annuse.

Kui teie või teie laps saab Pedmarqsit rohkem kui ette nähtud

Et annuse määravad ja seda kontrollivad tervishoiutöötajad, on ebatõenäoline, et teile või teie lapsele manustatakse vale kogus. Üleannustamise korral võib teil või teie lapsel tekkida iiveldus, oksendamine, naatriumi-, fosfaadi- või kaaliumisisalduse muutused veres, vererõhu muutused või vere liig happesus (metaboolne atsidoos), mis võib põhjustada iiveldust, oksendamist, unisust ja õhupuudust. Nende kõrvalnähtude ennetamiseks võib arst määrata teile või teie lapsele sümptomaatilise ravi.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rasked kõrvaltoimed

Kui teil või teie lapsel on selle ravimi suhtes raske allergiline reaktsioon koos selliste sümptomitega nagu nahalööve, pitsitustunne rinnus, vilistav hingamine, õhupuudus või külmatunne, peate sellest kohe teatama arstile või meditsiiniõdele.

Muud kõrvaltoimed

Muud selle ravimi kõrvaltoimed on tavaliselt kerged. Teil või teie lapsel on võimalikud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st):

- Iiveldus
- Oksendamine

- Vereanalüüsid vere fosfaadi- või kaaliumisisalduse vähenemine
- Vereanalüüsid vere naatriumisisalduse suurenemine

Sage (võib esineda enam kui 1 patsiendil 100st)

- Kõrge või madal vererõhk
- Vereanalüüsid vere kaltsiumisisalduse vähenemine
- Happeline veri (metaboolne atsidoos), mis võib põhjustada iiveldust, oksendamist, unisust ja õhupuudust

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Pedmarqsi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil pärast märget „EXP“ (kõlblik kuni). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Pedmarqsi sisaldab

- Toimeaine on veevaba naatriumtioosulfaat.
- Teised koostisosad on
 - boorhape (0,25 mg/ml)
 - süstevesi
 - soolhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks (vt lõik 2; Pedmarqsi sisaldab naatriumi).

Kuidas Pedmarqsi välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on infusioonilahus.

Ravim on selge ja värvitu steriilne lahus läbipaistvates klaasviaalides, mis on suletud kummikorgi ja alumiiniumist eemaldatava kaitsekattega. Igas pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Järgmine teave on ainult **tervishoiutöötajatele**:

Annustamine ja manustamisviis

Manustamise aeg tsisplatiini suhtes

Naatriumtiosulfaadi manustamise ajastus tsisplatiinipõhisekeemiaravi suhtes on kriitilise tähtsusega. Kui naatriumtiosulfaati manustatakse

- vähem kui 6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu, võib väheneda tsisplatiini efektiivsus kasvaja vastu;
- rohkem kui 6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu ei pruugi see olla efektiivne ototoksilisuse ennetamisel.

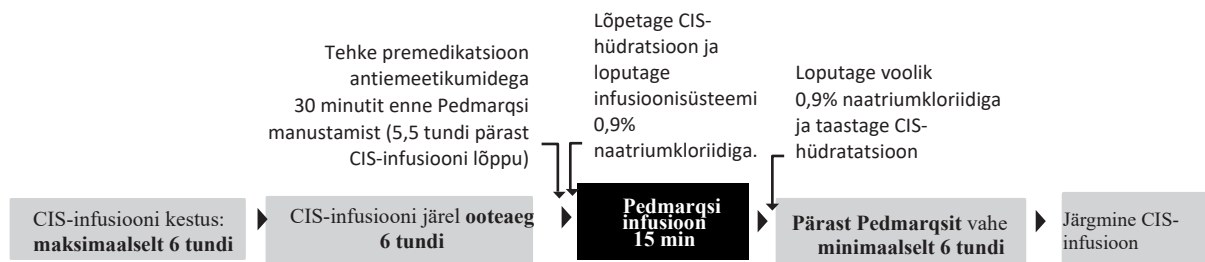
Kasutage naatriumtiosulfaati ainult pärast tsisplatiini infusiooni kestusega 6 tundi või vähem. Ärge kasutage naatriumtiosulfaati, kui

- tsisplatiini infusiooni kestus ületab 6 tundi või
- järgmine tsisplatiini infusioon on kavandatud teha 6 tunni sees.

Kui tsisplatiini manustatakse järjestikustel päevadel, tuleb pärast naatriumtiosulfaadi infusiooni tagada vähemalt 6-tunnine vahe enne järgmist tsisplatiini infusiooni.

Pärast tsisplatiini infusiooni lõppu:

- Kasutage väga efektiivset mitme toimeainega intravenooset antiemeetilist ravi 30 minutit enne naatriumtiosulfaadi manustamist, st 5,5 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu.
- See ravim on kasutusvalmis infusioonilahus.
- Valmistage vajalik kogus (ml) naatriumtiosulfaati (80 mg/ml) süstlas või lisage tühja steriilsesse infusioonikotti.
- Lõpetage tsisplatiiniraviga seotud hüdratsioonivedeliku manustamine ja loputage infusioonivoolik 0,9% naatriumkloriidiga.
- Manustage naatriumtiosulfaat 15-minutise infusioonina (6 tundi pärast tsisplatiini infusiooni lõppu).
- Loputage infusioonivoolik 0,9%-lise naatriumkloriidiga ja alustage tsisplatiinraviga seotud hüdratatsiooni kohe pärast seda.



CIS = tsisplatiin

Vt kriitilist teavet naatriumtiosulfaadi manustamise aja kohta jaotises „*Manustamise aeg tsisplatiini suhtes*“.

Seda ravimit turustatakse ühekorra viaalina, mis sisaldab 8 g toimeainet kontsentratsioonis 80 mg/ml. Soovitav naatriumtiosulfaadi annus tsisplatiini põhjustatud ototoksilisuse ennetamiseks põhineb kehamassil ja normaliseeritakse kehapindala suhtes vastavalt allolevale tabelile:

Kehamass	Annus	Ruumala
> 10 kg	12,8 g/m ²	160 ml/m ²
5...10 kg	9,6 g/m ²	120 ml/m ²
< 5 kg	6,4 g/m ²	80 ml/m ²

Kasutamise, käsitsemise ja hävitamise juhised

See ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata jäänud lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Polüvinüülkloriidist, etüleenvinüülatsetaadist ja polüolefiinist kottides intravenoosse infusiooni jaoks säilitatava ravimi kasutusaegne keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tõendatud 24 tunni jooksul kontrollitud toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast avamist kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle kasutusaegse säilitusaja ja kasutuseelsete tingimuste eest kasutaja; tavaliselt ei ole see pikem kui 24 tundi temperatuuril 2...8 °C.