

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzzjoni għall-infuzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 100 mL fih 8 g ta' sodium thiosulfate bħala melh anidruż.

Kull mL ta' soluzzjoni għall-infuzjoni fih 80 mg ta' sodium thiosulfate.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull mL ta' soluzzjoni għall-infuzjoni fih 0.25 mg ta' boric acid u 23 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjonijiet għall-infuzjoni

Is-soluzzjoni għall-infuzjoni hija soluzzjoni ċara, bla kulur u essenzjalment hielsa minn materja partikolata, b'pH ta' 7.7 - 9.0 u ożmolalità ta' 980 - 1 200 mOsm/kg.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Pedmarqsi huwa indikat għall-prevenzjoni ta' ototossicità indotta minn kimoterapija b'cisplatin f'pazjenti ta' xahar sa < 18-il sena b'tumuri solidi lokalizzati, mhux metastatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pedmarqsi huwa maħsub biss għal użu fi sptar, taħt is-supervizjoni ta' tabib ikkwalfikat kif suppost.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' sodium thiosulfate għall-prevenzjoni ta' ototossicità indotta minn cisplatin hija bbażata fuq il-piż u normalizzata għall-erja tas-superfiċje tal-ġisem skont it-tabella ta' hawn taħt:

Piż tal-ġisem	Doża	Volum
> 10 kg	12.8 g/m ²	160 mL/m ²
5 sa 10 kg	9.6 g/m ²	120 mL/m ²
< 5 kg	6.4 g/m ²	80 mL/m ²

Trattament minn qabel b'antiemetiċi huwa rakkomandat biex titnaqqas l-inċidenza ta' nawżja u remettar (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Trabi li jitwiellu qabel iż-żmien u dawk li jitwiellu fiż-żmien, mit-twelid sa età ta' inqas minn xahar

Sodium thiosulfate hija kontraindikata fi trabi li jitwiellu qabel iż-żmien u dawk li jitwiellu fiż-żmien, mit-twelid sa età ta' inqas minn xahar (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment renali

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2). Minhabba l-kontenut ta' sodium ta' sodium thiosulfate, hemm riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu għal ġol-vini.

Minhabba l-formulazzjoni ipertonika, hija rakkomandata amministrazzjoni permezz ta' vina ċentrali.

Għal użu ta' darba biss.

Sodium thiosulfate tingħata bħala infużjoni ta' 15-il minuta.

Ħin ta' amministrazzjoni fir-rigward ta' cisplatin

Il-ħin tal-ġhoti ta' sodium thiosulfate meta mqabbel mal-kimoterapija b'cisplatin huwa kritiku.

Jekk sodium thiosulfate tingħata:

- Inqas minn 6 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni ta' cisplatin: tista' titnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin kontra t-tumur
- Aktar minn 6 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni ta' cisplatin: tista' ma tkunx effettiva fil-prevenzjoni ta' ototossicità

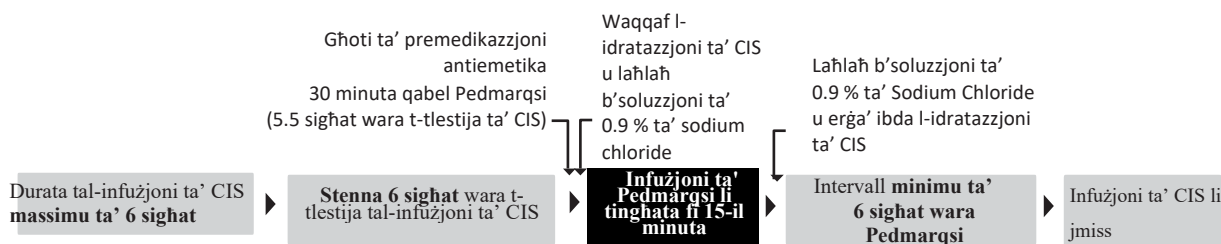
Uża biss sodium thiosulfate wara durata tal-infużjoni ta' cisplatin ta' 6 sigħat jew inqas. Tużax sodium thiosulfate jekk:

- L-infużjoni ta' cisplatin taqbeż 6 sigħat, jew
- Infużjoni ta' cisplatin sussegwenti hija ppjanata fi żmien 6 sigħat

Meta cisplatin tingħata f'jiem konsekuttivi, kun żgur li jkun hemm intervall minimu ta' 6 sigħat wara l-infużjoni ta' sodium thiosulfate qabel ma tingħata infużjoni ta' cisplatin sussegwenti.

Wara t-tmiem tal-infużjoni ta' cisplatin:

- Ipprovi terapija antiemetika ġol-vini b'agenti multipli effettiva ħafna 30 minuta, qabel l-ġhoti ta' sodium thiosulfate, jiġifieri 5.5 sigħat wara t-tlestija tal-infużjoni ta' cisplatin
- Dan il-prodott mediċinali huwa soluzzjoni għall-infużjoni lesta biex tintuża
- Ipprepara l-mL meħtieġ ta' sodium thiosulfate, 80 mg/mL, f'siringa jew žid ma' borża tal-infużjoni vojta u sterili
- Waqqaf il-fluwidu ta' idratazzjoni ta' cisplatin u laħlaħ b'soluzzjoni ta' 0.9 % ta' sodium chloride
- Infużjoni ta' sodium thiosulfate fi 15-il minuta (6 sigħat wara t-tlestija tal-infużjoni ta' cisplatin)
- Laħlaħ b'soluzzjoni ta' 0.9 % ta' sodium chloride u erġa' ibda l-idratazzjoni ta' cisplatin immedjatament wara



CIS = cisplatin

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Trabi taħt l-età ta' xahar minhabba r-riskju ta' ipernatremija (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Ġew rappurtati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fi studji kliniċi wara l-ġhota ta' sodium thiosulfate (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi kienu jinkludu raxx, takikardija, tertir ta' bard u dispnea.

Sodium thiosulfate jista' jkun fiha ammont ta' traċċa ta' sodium sulfite. F'każijiet rari, dan jista' jikkawża bosta reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u bronkospażmu. Is-sensittività għal sulfite tidher aktar ta' spiss f'ażmatici milli f'persuni mhux ażmatici.

Antistamini (eż. diphenhydramine u steroidi) għandhom ikunu disponibbli biex jingħataw minnufih f'każ ta' reazzjoni allergika. Jekk ir-reazzjoni hija tali li l-pazjent għandu jkompli b'sodium thiosulfate wara l-ġhota ta' cisplatin li jmiss, għandha tingħata premedikazzjoni b'antistamini u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni.

Żbilanċ fl-elettroliti

Doża ta' 12.8 g/m² tirriżulta f'tagħbija ta' sodium ta' 162 mmol/m², doża ta' 9.6 g/m² tirriżulta f'tagħbija ta' sodium ta' 121 mmol/m² u doża ta' 6.4 g/m² tirriżulta f'tagħbija ta' sodium ta' 81 mmol/m². Il-bilanċ fl-elettroliti u l-pessjoni tad-demg għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni, u m'għandhiex tingħata sodium thiosulfate jekk is-sodium fis-seru ikun > 145 mmol/litru fil-linja bazi qabel ma tingħata sodium thiosulfate f'ċiklu ta' trattament.

Il-pazjenti li għandhom < xahar għandhom sodium homeostasis inqas żviluppata tajjeb; għalhekk, sodium thiosulfate hija kontraindikata fi trabi (ara sezzjoni 4.3).

Il-livelli ta' manjeżju, potassju u fosfat fis-seru għandhom jiġu mmonitorjati wkoll, u jekk ikun meħtieġ għandha tingħata supplimentazzjoni peress li l-kombinazzjoni tat-tagħbija tal-fluwidu flimkien ma' kimoterapja bbażata fuq cisplatin u l-ġhota ta' sodium thiosulfate tista' tikkawża disturb tranżitorju fl-elettroliti.

Nawżja u remettar

Żidiet tranżitorji fl-inkidenza u fis-severità tan-nawżja u tar-remettar jistgħu jiġu osservati bl-infużjoni ta' sodium thiosulfate, minhabba l-livelli għoljin ta' sodium mogħtija fuq perjodu ta' żmien qasir (ara sezzjoni 4.8). Minbarra kwalunkwe antiemetiċi profilattici mogħtija qabel l-ġhota ta' cisplatin, għandhom jingħataw antiemetiċi b'bosta-aġenti addizzjonali fit-30 minuta qabel l-ġhota ta' sodium thiosulfate. In-nawżja u r-remettar għandhom it-tendenza li jieqfu ftit wara li tkun intemmet l-infużjoni ta' sodium thiosulfate.

Indeboliment renali

Sodium thiosulfate hija magħrufa li titneħħa b'mod sostanzjali mill-kliewi (ara sezzjoni 5.2), u r-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' sodium thiosulfate jista' jkun akbar f'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni renali. Minhabba li l-kimoterapja b'cisplatin hija assoċjata ma' tossiċità renali, il-funzjoni renali għandha tiġi mmonitorjata u tiġi applikata kawtela b'monitoraġġ mill-qrib tal-elettroliti jekk ir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari (GFR) taqa' taħt is-60 mL/min/1.73 m².

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 0.25 mg/mL ta' boric acid bħala buffer. Il-boric acid jista' jaffettwa l-fertilità meta jingħata kronikament f'dożi akbar minn 0.2 mg/kg/jum. Dan il-prodott mediċinali jingħata bejn 6-30 darbiet b'mod intermittenti fuq perjodu ta' 6 xhur flimkien ma' kimoterapija b'cisplatin. Flimkien mal-boric acid mill-ilma tax-xorb, dan jammonta għal 0.17-0.22 mg/kg/jum skont l-età u d-daqs tal-wild.

Dan il-prodott mediċinali fih 23 mg sodium għal kull mL, ekwivalenti għal 1.15 % tad-doża massima rakkomandat ta' kuljum mid-WHO ta' 2 g sodium għal adult. Dan huwa ekwivalenti wkoll għal 1.15-2.1 % tal-Awtorità Ewropea dwar is-Sigurtà fl-Ikel (EFSA) doża sikura ta' kuljum ta' 1.1-2 g ta' sodium għat-tfal li għandhom bejn sena u 17-il sena u ekwivalenti għal 11.5 % tad-doża sikura ta' kuljum tal-EFSA ta' 0.2 g fi trabi li għandhom bejn 7 xhur u 11-il xahar. Dan għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti fuq dieta b'konsum ikkontrollat ta' sodium.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Sodium thiosulfate għandha tingħata biss mill-inqas 6 sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni ta' cisplatin. Sodium thiosulfate m'għandhiex tingħata meta cisplatin jingħata bħala infużjoni għal aktar minn 6 sigħat jew jekk infużjoni sussegwenti ta' cisplatin tkun ippjanata fi żmien 6 sigħat (ara sezzjoni 4.2). L-amministrazzjoni mdewma tipprevjeni interferenza potenzjali mal-effikaċja tal-kimoterapija b'cisplatin kontra t-tumur.

Ma twettaq l-ebda studju ieħor ta' interazzjoni. Interazzjonijiet farmakokinetiċi rilevanti mhumiex probabbli peress li l-ghoti ta' thiosulfate mhuwiex frekwenti, huwa biss flimkien ma' cisplatin u thiosulfate tiġi eliminata malajr fi żmien sigħat wara l-ghoti. Sodium thiosulfate potenzjalment tinduċi CYP2B6 (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' sodium thiosulfate f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali mhumiex suffiċjenti fir-rigward tat-tossicità riproduttiva bl-infużjoni ġol-vini ta' sodium thiosulfate (ara sezzjoni 5.3). Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' sodium thiosulfate matul it-tqala.

Sodium thiosulfate hija maħsuba biss biex jingħata flimkien ma' kimoterapija b'cisplatin. Cisplatin ma tintużax matul it-tqala sakemm it-tabib ma jqisx li r-riskju f'pazjent individwali jkun klinikament ġustifikat. Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu cisplatin jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li tintuża kontraċezzjoni xierqa matul it-trattament u għal 6 xhur wara t-trattament b'cisplatin, peress li cisplatin huwa embrijotossika u fetotossika.

Treddigh

Mhux magħruf jekk sodium thiosulfate/metaboliti jitneħħewx fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar ma jistax jiġi eskluż. Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa preferibbli li jiġi evitat l-użu ta' sodium thiosulfate waqt it-treddigh.

Sodium thiosulfate hija maħsuba biss biex jingħata flimkien ma' kimoterapija b'cisplatin, li matulha t-treddigh huwa kontraindikata f'pazjenti nisa.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika disponibbli dwar l-effetti ta' sodium thiosulfate fuq il-fertilità. M'hemmx informazzjoni suffiċjenti minn studji fuq l-annimali biex jiġu vvalutati l-effetti ta' infużjoni ġol-vini ta' sodium thiosulfate fuq il-fertilità.

Sodium thiosulfate hija maħsuba biss biex jingħata flimkien ma' kimoterapija b'cisplatin. It-trattament b'cisplatin hija magħrufa li taffettwa hażin il-fertilità.

Dan il-prodott mediċinali fih 0.25 mg/mL boric acid li jista' jaffettwa l-fertilità meta jingħata kronikament f' dozi akbar minn 0.2 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 4.4).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sodium thiosulfate m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjoni avversa l-aktar serja hija s-sensittività eċċessiva, osservata bi frekwenza ta' ≥ 1 każ għal kull 10 pazjent (11 %) (ara sezzjoni 4.4).

L-aktar reazzjonijiet avversi rappurtati b'mod komuni bi frekwenza ta' ≥ 1 każ għal kull 10 pazjent huma remettar (44 %), nawżja (23 %), ipernatremija (19 %), ipofosfatimija (18 %) u ipokalmimija (21 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 1 ippreżentata hawn taht hija skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA (SOC u Livell ta' Terminu Preferut) u l-frekwenza. Il-frekwenzi ġew evalwati skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati b'mod li daww l-aktar serji jidhru l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi	Effett mhux mixtieq	Frekwenza
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	Komuni ħafna (11 %)
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipokalmimija	Komuni ħafna (21 %)
	Ipernatremija	Komuni ħafna (19 %)
	Ipofofatimija	Komuni ħafna (18 %)
	Aċidożi metabolika	Komuni (3 %)
	Ipokalcimija	Komuni (7 %)
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja	Komuni (2 %)
	Ipotensjoni	Komuni (2 %)
Disturbi gastrointestinali	Remettar	Komuni ħafna (44 %)
	Nawżja	Komuni ħafna (23 %)

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Nawżja u remettar

L-għoti ta' sodium thiosulfate huwa assoċjat ma' inċidenza għolja ta' nawżja u remettar. In-nawżja u r-remettar għandhom it-tendenza li jieqfu ftit wara li tkun intemmet l-infużjoni ta' sodium thiosulfate (ara sezzjoni 4.4).

Ipernatremija

Doża ta' 12.8 g/m² tirriżulta f' tagħbija ta' sodium ta' 162 mmol/m², doża ta' 9.6 g/m² tirriżulta f' tagħbija ta' sodium ta' 121 mmol/m² u doża ta' 6.4 g/m² tirriżulta f' tagħbija ta' sodium ta' 81 mmol/m². Fi studji kliniċi, doži ta' sodium thiosulfate ekwivalenti għal dawn irriżultaw f' zieda żgħira u tranżitorja fil-livelli ta' sodium fis-seru, indipendentement mill-età, mill-erja tas-superfiċje tal-ġisem, mill-piż tal-ġisem, mid-doża totali ta' kuljum ta' sodium thiosulfate jew miċ-ċiklu ta' cisplatin. Il-livelli tas-sodium jirritornaw għal-linja bażi sa 18-il siegħa jew 24 siegħa wara l-għoti.

Żbilanċ fl-elettroliti

L-ipofosfatimija u l-ipokalimija huma komuni ħafna wara trattament ta' sodium thiosulfate. Il-bilanċ fl-elettroliti u l-pessjoni tad-demem għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi ta' sodium thiosulfate jistgħu jkunu mistennija li jipproduċu nawżja u remettar severi kif ukoll żbilanċ fl-elettroliti, bidliet fil-pessjoni tad-demem u aċidożi. It-trattament ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti minn miżuri ġenerali ta' sostenn inkluż l-għoti ta' fluwidi u l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent. M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b' sodium thiosulfate.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: mhux assenjat, Kodiċi ATC: mhux assenjat

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-protezzjoni ta' sodium thiosulfate kontra l-ototossicità mhux mifhum bis-sħiħ, iżda jista' jinkludi zieda fil-livelli ta' antiossidanti endoġeni, inibizzjoni ta' stress ossidattiv intraċellulari, u interazzjoni diretta bejn cisplatin u l-grupp tat-tijol f' sodium thiosulfate biex jiġu prodotti speċijiet inattivi tal-platinu.

L-inkubazzjoni konkorrenti ta' sodium thiosulfate ma' cisplatin naqqset iċ-ċitotossicità *in vitro* ta' cisplatin fuq iċ-ċelloli tat-tumur; id-dewmien taż-żieda ta' sodium thiosulfate ma' dawn il-kulturi impedixxa l-effett protettiv.

Effetti farmakodinamiċi

Din mhijiex informazzjoni farmakodinamika klinika disponibbli lil hinn minn dik mogħtija fit-taqsimha tal-mekkaniżmu ta' azzjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' sodium thiosulfate (STS) fil-prevenzjoni tal-ototossicità indotta minn cisplatin (CIS) ġiet studjata f' żewġ studji f' ħafna ċentri li fihom 112-il pazjent pedjatriku b' diversi tipi ta' tumuri solidi ngħataw trattament b' STS wara kull għoti ta' CIS. Is-sigurtà ġiet stabbilita bl-użu ta' doża

wahda sa 5 dozi ta' sodium thiosulfate għal kull ċiklu ta' kimoterapija, b'regimi li jvarjaw minn doża wahda ta' CIS + STS għal kull ċiklu sa 5 dozi ta' CIS+STS għal kull ċiklu.

Studju 1 – studju pivotali

L-istudju 1 kien studju f'hafta ċentri, randomizzat, ikkontrollat, miftuħ sabiex jiġu vvalutati l-effikaċja u s-sigurtà tal-STs fit-tnaqqis tal-ototossicità fi tfal li rċevew kimoterapija ta' CIS għall-epatoblastoma ta' riskju standard (SR-HB). Tfal ta' bejn xahar u 18-il sena b'HB li kien għadha kif ġiet dijanjostikata u kkonfermata b'mod istoloġiku kienu eliġibbli. It-tfal ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu STS wara kull doża ta' CIS (grupp CIS+STS) jew biex jirċievu CIS waħedha.

CIS ingħatat b'hafta infużjoni ġol-vini f'6 sigħat. Erba' ċikli ta' CIS ingħataw qabel il-kirurgija u 2 ċikli addizzjonali ngħataw wara-l-kirurgija.

Fil-grupp CIS + STS, l-infużjoni ġol-vini STS ingħatat fi 15-il minuta, li bdiet 6 sigħat wara t-tlestija ta' kull infużjoni ta' CIS. Id-doži ta' STS kienu dipendenti fuq il-piż tal-wild kif ġej: tfal > 10 kg irċevew ekwivalenti għal 12.8 g/m² STS, tfal ≥ 5 sa ≤ 10 kg irċevew ekwivalenti għal 9.6 g/m² STS, u tfal < 5 kg irċevew ekwivalenti għal 6.4 g/m² STS.

Total ta' 129 tifel u tifla ġew irreġistrati u 114-il tifel u tifla ġew randomizzati fl-istudju (61 pazjent fil-grupp CIS+STS u 53 pazjent fil-grupp CIS Waħedha). Mill-114-il pazjent randomizzati, 5 pazjenti rtiraw qabel it-ttrattament: 2 pazjenti minhabba l-irtirar tal-kunsens tal-ġenituri, 2 pazjenti minhabba riklassifikazzjoni minhabba HB ta' riskju għoli, u pazjent wiehed minhabba li ma kienx eliġibbli.

It-telf ta' smiġh kien definit b'hafta Grad Brock ≥ 1 imkejjel permezz ta' evalwazzjonijiet awdjoloġiċi wara t-tmiem tat-ttrattament ta' studju jew f'età ta' mill-inqas 3.5 sena meta seta' jinkiseb riżultat affidabbli, skont liema data kienet l-aktar tard. Il-proporzjon ta' tfal fil-grupp CIS+STS b'telf tas-smiġh f'età ≥ 3.5 snin (20 tifel u tifla [35.1 %]) kien bejn wiehded u iehor nofs- meta mqabbel mal-grupp CIS Waħedha (35 tifel u tifla [67.3 %]) (Tabella 2). Ġew evalwati wkoll is-sopravivenza mingħajr avvenimenti u l-OS.

Tabella 2: Sommarju tal-popolazzjoni tal-pazjenti u telf tas-smiġh fi studju 1

	CIS waħedha	CIS + STS
Popolazzjoni ta' pazjenti		
N (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)	52	57
Età (snin), medjan (min, massimu)	1.1 (0.3, 5.9)	1.1 (0.1, 8.2)
Piż (kg) (medju, SD)	10.25 (3.26)	10.23 (3.76)
N (popolazzjoni li ngħatat ttrattament)	56	53
Numru ta' ċikli ta' CIS (medja, SD)	5.8 (1.0)	5.9 (0.6)
Doża ta' CIS kumulattiva (mg/m ²) (medja, SD)	362.851 (98.871)	363.860 (96.607)
Doża ta' STS kumulattiva (g/m ²) (medja, SD)	--	85.149 (24.390)
Pazjenti li esperjenzaw telf ta' smiġh		
N (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)	52	57
Iva, n (%)	35 (67.3)	20 (35.1)
Le, n (%)	17 (32.7)	37 (64.9)
Riskju Relattiv (CI ta' 95 %)		0.521 (0.349, 0.778)
valur p		<0.001

Ir-riskju li jkun hemm telf ta' smiġh kien statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti fil-grupp CIS+STS meta mqabbel mal-grupp CIS Waħedha, li jikkorrispondi għal riskju aktar baxx klinikament sinifikanti ta' 48 % wara t-ttrattament b'STS.

B'hafta medjan ta' 4.27 snin ta' segwitu, il-proporzjon ta' periklu bejn il-gruppi ta' ttrattament f'sopravivenza mingħajr Avveniment (EFS) kien ta' ([CIS+STS vs CIS Waħedha]: 0.96; 95 % CI: 0.42, 2.23) u fis-sopravivenza ġenerali (OS) (proporzjon ta' periklu: 0.48; CI ta' 95 %: 0.09, 2.61).

Studju 2 – studju ta' sostenn

L-istudju 2 kien studju f'hafna ċentri, randomizzat, ikkontrollat, miftuħ- biex jiġu vvalutati l-effikaċja u s-sigurtà ta' STS fil-prevenzjoni ta' telf ta' smiġħ fit-tfal li rċevew kimoterapija b' CIS għat-trattament ta' tumur ta' ċelloli ġerminali li kien għadu kif ġie dijanjostikat (25.6 %), epatoblastoma (5.6 %), medulloblastoma (20.8 %), neuroblastoma (20.8 %), osteosarkoma (23.2 %), tumur teratoid/rhabdoid atipiku (1.6 %), karċinoma choroid plexus (0.8 %), u astrositoma anaplastika (0.8 %); jew kwalunkwe tumur malinn ieħor li ngħata trattament b' CIS; 7.5 % kellu radjazzjoni kranjali preċedenti. Tfal ta' bejn sena u 18-il sena u skedati li jirċievu reġim ta' kimoterapija li kien jinkludi doża ta' CIS kumulattiva ta' $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, b' doži ta' CIS individwali li kellhom jiġu infużi fuq ≤ 6 sigħat, kienu eliġibbli. It-tfal ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu jew STS 6 sigħat wara kull doża ta' CIS (CIS+STS) jew kimoterapija li kienet tinkludi CIS, mingħajr STS sussegwenti (CIS Waħedha).

CIS ingħatat skont il-protokoll ta' trattament kontra l-kanċer, speċifiċi għall-marda, li kienu qed jintużaw miċ-ċentri f'dak iż-żmien. Meta ġew skedati doži multipli ta' kuljum ta' CIS, il-protokoll kien jistipula dewmien ta' mill-inqas 10-sigħat bejn kwalunkwe infużjoni ta' STS u l-bidu tal-infużjoni ta' CIS l-għada.

Fil-grupp CIS+STS, 10.2 g/m^2 STS ingħatat permezz ta' infużjoni ġol-vini fi 15-il minuta, li bdiet 6 sigħat wara t-tlestija ta' kull infużjoni ta' CIS. Gie inkluz tnaqqis fid-doża għal tfal li l-protokoll terapewtiku tagħhom ingħataw CIS fuq bażi ta' kull kg minħabba età żgħira jew piż tal-ġisem baxx, li kien ta' 341 mg/kg STS.

Il-punt ta' tmiem primarju kien l-inċidenza proporzjonali tat-telf tas-smiġħ bejn il-grupp CIS+STS u l-grupp CIS waħedha, kif definit mit-tqabbil tal-kriterji tal-Assoċjazzjoni Amerikana tas-Smiġħ tal-Lingwa tad-Diskors (SHA) ivvalutati fil-linja bażi u 4 ġimgħat wara ċ-ċiklu finali ta' cisplatin. L-EFS, jiġifieri l-preżenza jew in-nuqqas ta' progressjoni tat-tumur jew rikorrenza jew żvilupp ta' neoplażma malinna sussegwenti, u l-OS ġew evalwati wkoll.

Total ta' 131 tifel u tifla ġew irregjistrati u 125 tifel u tifla ġew randomizzati fl-istudju (61 pazjent fil-grupp CIS+STS u 64 pazjent fil-grupp CIS Waħedha). Mill-125 pazjent randomizzati, 2 pazjenti rtiraw qabel it-trattament: pazjent wieħed minħabba l-irtirar tal-kunsens tal-ġenituri, u wieħed minħabba deċiżjoni tal-investigatur.

Fil-104 pazjenti li kellhom valutazzjonijiet ta' smiġħ ta' segwitu kemm tal-linja bażi kif ukoll ta' 4 ġimgħat, il-proporzjon ta' tfal fil-grupp CIS + STS b'telf tas-smiġħ (14-il pazjent [28.6 %]) kien bejn wieħed u ieħor nofs il-proporzjon fil-grupp CIS Waħedha (31 pazjent [56.4 %]) (Tabella 3).

Tabella 3: Sommarju tal-popolazzjoni tal-pazjenti u t-telf tas-smigh fl-istudju 2

	CIS waħedha	CIS + STS
Popolazzjoni ta' pazjenti		
N (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)	64	61
Età (snin), medjan (min, massimu)	8.3 (1, 18)	10.7 (1, 18)
N (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata)	64	59
Piż (kg) (medju, SD)	37.3 (24.9)	39.1 (28.3)
N (popolazzjoni ta' sigurtà)	64	59
Numru ta' ċikli ta' CIS (medja, SD)	3.8 (1.5)	3.1 (1.4)
Doża ta' CIS kumulattiva (mg/m ²) (medja, SD)	391.47 (98.40)	337.57 (118.33)
Doża ta' STS kumulattiva (g/m ²) (medja, SD)	--	108.23 (80.24)
Pazjenti li esperjenzaw telf ta' smigh		
N (popolazzjoni ta' effikaċja)	55	49
Iva, n (%)	31 (56.4)	14 (28.6)
Le, n (%)	24 (43.6)	35 (71.4)
Riskju Relattiv (CI ta' 95 %)		0.516 (0.318, 0.839)
valur p		0.0040

Ir-riskju li jkun hemm telf ta' smigh kien statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti fil-grupp CIS+STS meta mqabbel mal-grupp CIS Waħedha, li jikkorrispondi għal riskju aktar baxx klinikament sinifikanti ta' 48 % wara t-trattament b'STS.

Bħala medjan ta' 5.33 snin ta' segwitu, il-proporzjon ta' periklu fl-EFS bejn il-gruppi kien ([CIS+STS vs CIS Alone]: 1.27; CI ta' 95 %: 0.73, 2.18). Ġiet osservata disparità fl-OS (proporzjon ta' periklu: 1.79; CI ta' 95 %: 0.86, 3.72). F'pazjenti kategorizzati *post-hoc* b'mard lokalizzat, il-proporzjon ta' periklu bejn il-gruppi fl-EFS kien (1.02; CI ta' 95 %: 0.49, 2.15 u f'OS (proporzjon ta' periklu: 1.23; CI ta' 95 %: 0.41, 3.66)).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Sodium thiosulfate ma tanx tiġi assorbita wara l-għoti orali u għandha tingħata ġol-vini. Fit-tmiem ta' infużjoni ġol-vini ta' sodium thiosulfate, il-livelli fil-plażma ta' sodium thiosulfate fil-plażma huma massimi u jonqsu malajr minn hemm 'il quddiem b'nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 50 minuta. Ritorn għal-livelli ta' qabel id-doża jseħh fi żmien 3 sa 6 sigħat wara l-infużjoni. Aktar minn 95 % tal-eskrezzjoni ta' sodium thiosulfate fl-urina sseħh fl-ewwel 4 sigħat wara l-għoti. Għalhekk, ma hemm l-ebda akkumulazzjoni fil-plażma meta sodium thiosulfate tingħata fuq jumejn konsekuttivi.

Fit-tfal u fl-adulti, il-livelli massimi ta' sodium thiosulfate fil-plażma wara infużjoni ta' 15-il minuta ta' doża ekwivalenti għal 12.8 g/m² kienu ta' madwar 13 mM. Il-livelli tal-plażma ta' tiosulfat jinbidlu b'mod proporzjonali għad-doża. L-età ma dehrax li tinfluwenza l-livelli massimi ta' sodium thiosulfate fil-plażma jew it-tnaqqis ta' wara. Mudell PK tal-popolazzjoni li jinkorpora fatturi ta' tkabbir u maturazzjoni għall-popolazzjoni pedjatrika wera li l-livelli mbassra ta' sodium thiosulfate fil-plażma fit-tmiem tal-infużjoni kienu konsistenti fil-livelli tad-doża rakkomandati għall-etajiet u l-meded tal-piż tal-ġisem indikati.

Distribuzzjoni

Sodium thiosulfate ma tintrabatx mal-proteini tal-plażma tal-bniedem. Sodium thiosulfate hija melh inorganiku u anjoni ta' thiosulfate ma jgħaddux faċilment minn membrani. Għalhekk, il-volum ta' distribuzzjoni jidher fil-biċċa l-kbira limitat għal spazji ekstraċellulari u stmat għal 0.23 L/kg fl-adulti.

Fl-animali, instab li sodium thiosulfate jiġi distribwit fil-cochlea. Id-distribuzzjoni fil-barriera ematoencefalika jew il-placenta tidher nieqsa jew limitata. Thiosulfate huwa kompost endoġenu preżenti b'mod ubikwu fiċ-ċelloli u fl-organi kollha. Il-livelli endoġeni ta' thiosulfate fis-seru kienu ta' $5.5 \pm 1.8 \mu\text{M}$ fil-voluntiera adulti.

Bijotrasformazzjoni

Metaboliti ta' sodium thiosulfate ma ġewx determinati bhala parti minn studji kliniċi. Thiosulfate huwa prodott intermedju endoġenu ta' metabolizmu tal-aċidu amminiku li fih is-sulfur. Il-metabolizmu ta' thiosulfate ma jinvolvi enzimi CYP; jiġi metabolizzat permezz ta' trasferazi ta' thiosulfate sulfur u attività ta' riduttażi ta' thiosulfate għal sulfite, li jiġi ossidat malajr għal sulfat.

Eliminazzjoni

Sodium thiosulfate (thiosulfate) titneħha permezz ta' filtrazzjoni glomerulari. Wara l-ghoti, il-livelli ta' thiosulfate fl-urina huma għoljin, u madwar nofs id-doża ta' sodium thiosulfate tinkiseb mhux mibdula fl-urina, kwazi kollha jitneħhew fl-ewwel 4 sigħat wara l-ghoti. It-tneħħija renali ta' thiosulfate tqabblat sew mat-tneħħija ta' inulina bhala kejl għall-GFR.

L-eskrezzjoni ta' thiosulfate prodotta b'mod endoġenu fil-bili kienet baxxa hafna u ma żdiditx wara l-ghoti ta' sodium thiosulfate. Ma twettaq l-ebda studju dwar il-bilanċ tal-massa, iżda huwa mistenni li tneħħija-mhux renali tirriżulta prinċipalment fl-eskrezzjoni mis-sulfati mill-kliewi. Parti żgħira mis-sulfane sulfur ta' sodium thiosulfate tista' ssir parti mill-metabolizmu ta' sulfur ċellulari endoġenu.

Indeboliment renali

F'pazjenti fuq dijalisi tad-demem, it-tneħħija totali ta' sodium thiosulfate kienet ta' 2.04 ± 0.72 mL/min/kg (mhux fuq dijalisi) meta mqabbla ma' 4.11 ± 0.77 mL/min/kg f'voluntiera f'saħħithom. Din it-tneħħija kienet essenzjalment simili għat-tneħħija mhux-renali osservat fil-voluntiera f'saħħithom (1.86 ± 0.45 mL/min/kg). Fin-nuqqas ta' kwalunkwe filtrazzjoni glomerulari f'pazjenti fuq dijalisi tad-demem, dan irriżulta biss f'żieda ta' madwar 25 % fil-livelli massimi ta' plazma ta' thiosulfate u żieda ta' kwazi darbtejn fl-esponiment totali. Il-konċentrazzjoni ta' thiosulfate fil-plażma hija meqjusa bhala l-aktar parametru importanti assoċjat mal-effikaċja tal-prodott. Barra minn hekk, ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti huma kkunsidrati li huma relatati mat-tagħbija ta' sodium bl-ghoti ta' sodium thiosulfate u żbilanċi konkorrenti fl-elettroliti (ara sezzjoni 4.4). Studji mhux kliniċi indikaw li l-effetti akuti li jillimitaw id-doża kienu relatati mat-tehid ta' sodium. Sodium thiosulfate hija maħsuba biss biex tingħata flimkien ma' kimoterapija b'cisplatin. Cisplatin hija kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment renali preeżistenti u, għalhekk, fin-nuqqas ta' għoti ta' cisplatin, sodium thiosulfate ma tingħatax.

Indeboliment tal-fwied

Ma hemm l-ebda informazzjoni disponibbli għall-użu ta' sodium thiosulfate f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Madankollu, l-attività ta' trasferazi ta' thiosulfate sulfur/riduttażi tinsab b'mod ubikwu, inkluż f'tessut bħal ċelluli ħomor tad-demem, fwied, kliewi, intestini, muskolu u moħħ. Għalhekk, il-bidliet fil-farmakokinetika ta' thiosulfate f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied x'aktarx huma limitati u mingħajr sinifikat kliniku.

Studji ta' interazzjonijiet

Sodium thiosulfate ma tintrabatx mal-proteini tal-plażma tal-bniedem. Il-karatteristiċi kimiċi ta' sodium thiosulfate, flimkien mal-osservazzjonijiet li sodium thiosulfate ma jiġix distribwit faċilment bejn il-barriera tal-membrana u jitneħhew permezz ta' filtrazzjoni glomerulari, jagħmlu interazzjoni mat-trasportaturi tal-mediċini tal-membrana improbabli.

Studji in vitro

Enzimi taċ-ċitokromu P450

Sodium thiosulfate hija induttur ta' CYP2B6 iżda mhux ta' CYP1A2 jew CYP3A4. Sodium thiosulfate mhijiex inibitur ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ġenotossicità

Sodium thiosulfate ma kinitx ġenotossika fi studju dwar mutazzjoni invertita fuq batterji *in vitro* (test Ames) b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha u ma kinitx klastoġenika fi studju *in vitro* dwar ċelloli tal-mammiferi (skambju bejn kromatidi aħwa) bl-użu ta' limfoċitiperiferali umani.

Karċinogenicità

Ma twettqux studji fuq terminu twil fuq l-annimali biex tiġi evalwata l-karċinogenicità potenzjali ta' sodium thiosulfate.

Indeboliment tal-fertilità

M'hemmx informazzjoni suffiċjenti minn studji fuq l-annimali biex jiġu vvalutati l-effetti ta' infużjoni ġol-vini ta' sodium thiosulfate fuq il-fertilità.

Tossiċità tal-iżvilupp

M'hemmx informazzjoni suffiċjenti minn studji fuq l-annimali biex jiġu vvalutati r-riskji ta' żvilupp b'infużjoni ġol-vini ta' sodium thiosulfate.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Boric acid
Ilma għall-injezzjonijiet
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatement wara li jinfetaħ. Jekk ma jintużax minnufih, il-hinijiet u l-kondizzjonijiet ta' kif jinħażen waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2°C - 8°C.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali kkontrollata għal prodott meta maħżun f'boroż għal ġol-vini li fihom polyvinyl chloride, ethylene vinyl acetate u polyolephine.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-prodott mediċinali m'għandux bżonn kondizzjonijiet ta' speċjali ta' kif jinħażen.

Għall-kondizzjonijiet ta' kif jinħażen wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Tip I, 100 mL, kunjetti tal-ħġieġ ċar issigillati b'tapp tal-gomma ta' butil klorinat u sigill tal-aluminju tat-tip flip-off. Kull kunjett fih 100 mL ta' soluzzjoni għall-infużjoni.

Il-kunjetti jiġu fornuti f'pakketi ta' kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Dan il-prodott mediċinali huwa soluzzjoni għall-infużjoni, sterili u lesta biex tintuża .

Kull kunjett huwa maħsub għal użu ta' darba biss, u kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1734/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Mejju 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni
sodium thiosulfate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 100 mL fih 8 g ta' sodium thiosulfate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: boric acid, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid, sodium hydroxide
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett 1
8 g/100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini. Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Pedmarqsi m'għandux jintuża fi trabi tat-twelid taht l-età ta' xahar.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1734/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni
sodium thiosulfate

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 100 mL fih 8 g ta' sodium thiosulfate.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: boric acid, ilma għall-injezzjonijiet, hydrochloric acid, sodium hydroxide
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

kunjett 1
8 g/100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu għal gol-vini. Għal użu ta' darba biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Pedmarqsi m'għandux jintuża fi trabi tat-twelid taħt l-età ta' xahar.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1734/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Pedmarqsi 80 mg/mL soluzzjoni għall-infużjoni sodium thiosulfate

Aqra dan il-fuljett ta' taghrif kollu b'attenzjoni qabel int jew il-wild tiegħek tibdew tiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk int jew il-wild tiegħek ikollkom xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Pedmarqsi u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel inti jew il-wild tiegħek tirćievu Pedmarqsi
3. Kif jingħata Pedmarqsi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Pedmarqsi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Pemarksi u għal xiex jintuża

Pedmarqsi fih is-sustanza attiva sodium thiosulfate.

Pedmarqsi jintuża biex inaqqas ir-riskju ta' telf tas-smiġh mill-medicina ta' kontra l-kanċer cisplatin. Jingħata lil tfal u adoloxxenti li għandhom bejn xahar u 18-il sena li jkun qed jingħataw trattament b'cisplatin għal tumuri solidi li ma jkunux infirxu lejn żoni oħra tal-ġisem.

2. X'għandek tkun taf qabel inti jew il-wild tiegħek tirćievu Pedmarqsi

Taghtix Pedmarqsi

jekk il-wild huwa:

- allergiku għal sodium thiosulfate jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- tarbija taħt l-età ta' xahar

Twissijiet u prekawzjonijiet

Tkellem ma' tabib jew infermier qabel inti jew il-wild tiegħek tirćievu Pedmarqsi, jekk il-wild:

- kellu reazzjoni allergika bħal raxx, urtikarja jew diffikultà fit-tehid tan-nifs wara doża precedenti ta' sodium thiosulfate
- għandu allergija magħrufa għal sustanzi kimiċi msejha sulfites - dan jista' jfisser li jkun aktar probabbli li inti jew il-wild ikollhom reazzjoni allergika għal din il-medicina
- għandu funzjoni dgħajfa tal-kliewi jew mard serju tal-kliewi
- jehtieġ dieta b'livell baxx ta' melh minhabba kondizzjoni medika oħra

Medicini oħra u Pedmarqsi

Għid lit-tabib jew lill-infermier jekk int jew il-wild tiegħek qed tiehdu, hadtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu xi medicini oħra.

Tqala u treddigh

Din il-medicina m'għandhiex tingħata jekk inti jew il-wild tiegħek qegħdin fi tqala (jew tistgħu tkunu fi tqala), jew qed treddgħu. Din il-medicina tingħata biss wara li l-kimoterapija b'cisplatin u cisplatin tista' tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk hemmx bżonn ta' kontraċezzjoni kemm matul it-trattament kif ukoll għas-6 xhur ta' wara t-trattament.

Pedmarqsi fih il-boric acid

Din il-medicina fiha l-boric acid li jista' jfixxkel il-fertilità meta tingħata kronikament.

Pedmarqsi fih is-sodium

Din il-medicina fiha 23 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull mL. Dan huwa ekwivalenti għal 1-2 % tal-konsum sikur ta' sodium fid-dieta għat-tfal li għandhom bejn sena u 17-il sena u 12 % fi trabi li għandhom bejn 7 xhur u 11-il xahar.

3. Kif jingħata Pedmarqsi

Qabel inti jew il-wild tiegħek tkunu tistgħu tircievu din il-medicina, tingħataw medicini biex jgħinuk tipprevjeni r-remettar.

Din il-medicina hija soluzzjoni li tingħata bħala infużjoni (dripp) ġo vina minn tabib jew infermier. Dan normalment isir permezz ta' tubu mdahħal ġo vina fis-sider, magħruf bħala linja ċentrali. L-infużjoni tingħata fi 15-il minuta. It-trattament jinbeda 6 sigħat wara li tkun spicċat id-doża ta' cisplatin.

Id-doża ta' din il-medicina tinħadem skont id-daqs tiegħek (erja tas-superficije tal-ġisem) f'm², li hija kkalkulata mit-tul u mill-piż. Id-doża rakkomandata għal dawk li jiżnu 10 kg jew aktar hija 12.8 g għal kull m²; jingħataw dozi aktar baxxi lil dawk li jiżnu inqas minn 10 kg. It-tabib tiegħek se jaħdem id-doża li hija tajba għalik jew għal wild tiegħek.

Jekk int jew il-wild tiegħek tiehdu aktar Pedmarqsi milli suppost

Minħabba li d-doża tinħadem u tiġi ċċekkjata mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa, mhuwiex probabbli li inti jew il-wild tiegħek tingħataw l-ammont żbaljat. F'każ ta' doża eċċessiva, inti jew il-wild tiegħek tistgħu tesperjenzaw nawżja, remettar, bidliet fil-livelli ta' sodium, fosfat jew potassju fid-demm, bidliet fil-pessjoni tad-demm, jew demm aċiduż (aċidożi metabolika) li jistgħu jikkawżaw nawżja, remettar, hedla u nuqqas ta' nifs. It-tabib tiegħek jista' jagħti lilek jew lill-wild tiegħek trattament sintomatiku għal dawn l-effetti sekondarji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Jekk inti jew il-wild tiegħek ikollkom reazzjoni allergika severa għal din il-medicina b'sintomi bħal raxx tal-ġilda, sensazzjoni ta' tagħfis fis-sider, tharħir, qtugh ta' nifs jew thoss il-bard avżaw lil tabib jew infermier minnufih.

Effetti sekondarji oħra

L-effetti sekondarji l-oħra li deheru b'din il-medicina kienu normalment ħfief. L-effetti sekondarji li inti jew il-wild tiegħek jista' jkollkom huma:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda f' 10)

- Thossok imdardar/imdardra (nawżja)
- Remettar
- Livell imnaqqas ta' fosfat jew potassju li jidher fit-testijiet tad-demmm
- Livell oġhla ta' sodium li jidher fit-testijiet tad-demmm

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100)

- Żieda jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm
- Livell imnaqqas ta' kalċju li jidher fit-testijiet tad-demmm
- Demm aċiduż (aċidożi metabolika) li jista' jikkawża nawżja, remettar, hedla u nuqqas ta' nifs

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk int jew il-wild tiegħek ikollkom xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib jew lill-infermier. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Pedmarqsi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn kondizzjonijiet speċjali ta' kif jinħażen.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pedmarqsi

- Is-sustanza attiva hija sodium thiosulfate, f'forma anidruża.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - boric acid (0.25 mg/mL)
 - ilma għall-injezzjonijiet
 - hydrochloric acid u sodium hydroxide għall-aġġustament tal-pH (ara sezzjoni 2; Pedmarqsi fih is-sodium).

Kif jidher Pedmarqsi u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina hija soluzzjoni għall-infużjoni.

Din il-medicina hija soluzzjoni sterili ċara u bla kulur, fornuta f'kunjetti tal-ħġieg ċar issigillati b'tapp tal-gomma u sigill tal-aluminju tat-tip flip-off. Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

It-tagħrif li jmiss qed jingħata **biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:**

Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ħin ta' amministrazzjoni fir-rigward ta' cisplatin

Il-ħin tal-ġhoti ta' sodium thiosulfate meta mqabbel mal-kimoterapija b' cisplatin huwa kritiku. Jekk sodium thiosulfate tingħata:

- Inqas minn 6 sigħat wara t-tmiem tal-infuzjoni ta' cisplatin: tista' titnaqqas l-effikaċja ta' cisplatin kontra t-tumur
- Aktar minn 6 sigħat wara t-tmiem tal-infuzjoni ta' cisplatin: tista' ma tkunx effettiva fil-prevenzjoni tal-ototossicità.

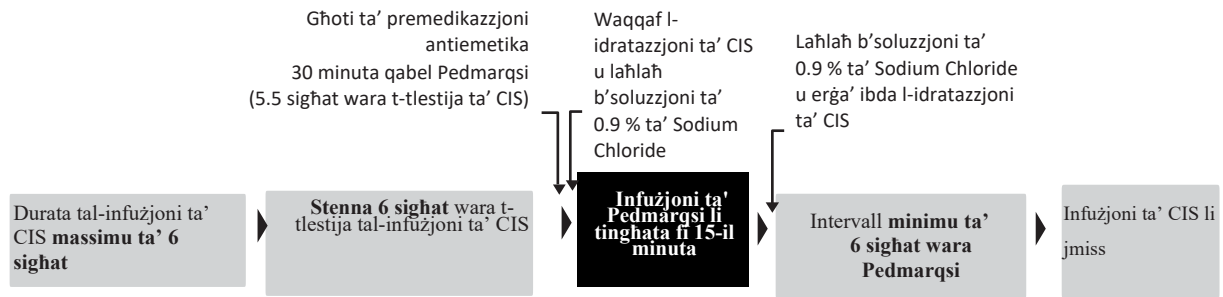
Uża biss sodium thiosulfate wara durata tal-infuzjoni ta' cisplatin ta' 6 sigħat jew inqas. Tużax sodium thiosulfate jekk:

- L-infuzjoni ta' cisplatin taqbeż is-6 sigħat, jew
- Infuzjoni ta' cisplatin sussegwenti hija pplanata fi żmien 6 sigħat.

Meta cisplatin tingħata f'jiem konsekuttivi, kun żgur li jkun hemm intervall minimu ta' 6 sigħat wara l-infuzjoni ta' sodium thiosulfate qabel ma tingħata infuzjoni ta' cisplatin sussegwenti.

Wara t-tmiem tal-infuzjoni ta' cisplatin:

- Ipprova terapija antiemetika ġol-vini b' aġenti multipli effettiva ħafna 30 minuta, qabel l-ġhoti ta' sodium thiosulfate, jiġifieri 5.5 sigħat wara t-tlestija tal-infuzjoni ta' cisplatin
- Din il-medicina hija soluzzjoni għall-infuzjoni lesta biex tintuża
- Ipprepara l-mL meħtieġ ta' sodium thiosulfate, 80 mg/mL, f' siringa jew žid ma' borża tal-infuzjoni vojta u sterili
- Waqqaf il-fluwidu ta' idratazzjoni ta' cisplatin u laħlaħ b' soluzzjoni ta' 0.9 % ta' sodium chloride
- Infuzjoni ta' sodium thiosulfate fi 15-il minuta (6 sigħat wara t-tlestija tal-infuzjoni ta' cisplatin)
- Laħlaħ b' soluzzjoni ta' 0.9 % ta' sodium chloride u erga' ibda l-idratazzjoni ta' cisplatin immedjatament wara



CIS = cisplatin

Ara “*Ħin ta’ amministrazzjoni fir-rigward ta’ cisplatin*” għal informazzjoni kritika dwar il-ħin ta’ amministrazzjoni ta’ sodium thiosulfate.

Din il-medicina hija pprovduta bħala kunjett li jintuza darba li fih 8 g bħala 80 mg/mL. Id-doża rakkomandata ta’ sodium thiosulfate għall-prevenzjoni ta’ ototossicità indotta minn cisplatin hija bbażata fuq il-piż u normalizzata għall-erja tas-superficije tal-ġisem skont it-tabella ta’ hawn taħt:

Piż tal-ġisem	Doża	Volum
> 10 kg	12.8 g/m ²	160 mL/m ²
5 sa 10 kg	9.6 g/m ²	120 mL/m ²
< 5 kg	6.4 g/m ²	80 mL/m ²

Struzzjonijiet dwar l-użu u l-immaniġġar, u r-rimi

Din il-medicina hija maħsuba biss għal użu ta’ darba. Kwalunkwe porzjon mhux użat tas-soluzzjoni għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f’temperatura ambjentali kkontrollata għal prodott meta maħżun f’boroż għal ġol-vini li fihom polyvinyl chloride, ethylene vinyl acetate u polyolephine.

Mil-lat mikrobjali, il-prodott għandu jintuza minnufih wara li jinfetaħ. Jekk ma jintuza immedjatement, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet ta’ kif jinħażen waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f’2 sa 8 °C.