

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Siklos 100 mg pillola miksija b'rita.

Siklos 1 000 mg pillola miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Siklos 100 mg pillola miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' hydroxycarbamide.

Siklos 1 000 mg pillola miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 000 mg ta' hydroxycarbamide.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Siklos 100 mg pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita f'għamla oblonga ta' lewn abjad jagħti fil-griż jew l-isfar b'ferq fin-nofs fuq iż-żewġ naħat.

Il-pillola tista' tinqasam f'żewġ partijiet. Kull nofs pillola hu intaljat b'"H" fuq naħa waħda.

Siklos 1 000 mg pillola miksija b'rita

Pillola b'forma ta' kapsula. ta' lewn off-white jagħti fil-griż, miksija b'rita , b'ferq triplu fuq iż-żewġ naħat.

Il-pillola tista' tinqasam f'erba' partijiet indaqs. Kull kwart tal-pillola għandu intaljat "T" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Siklos hu indikat għall-prevenzjoni ta' krizijiet rikorrenti vażookklussivi bl-uġiġħ, inkluż is-sindrome akut tas-sider f'pazjenti adulti, adolexxenti u tfal li għandhom aktar minn sentejn li jbatu mis-sindrome taċ-ċelluli tas- sickle sintomatiku (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Kura b'Siklos trid tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' pazjenti bis-sindrome taċ-ċelluli tas-sickle.

Pożoloġija

Fl-adulti, adolexxenti u tfal ta' aktar minn sentejn

Il-pożoloġija trid tiġi bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent.

Id-doża tal-bidu ta' hydroxycarbamide hi ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem u d-doża tas-soltu hi bejn 15 u 30 mg/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum.

Sakemm il-pazjent jirrispondi klinikament jew ematoloġikament għall-kura (eż. zieda fl-emoglobina F (HbF), Mean Corpuscular Volume (MCV), tnaqqis fl-għadd ta' newtrofilu), id-doża ta' Siklos għandha tinżamm.

F'każ ta' nuqqas ta' rispons (jerggħu jsehħu l-kriżijiet jew jekk ma jkunx hemm tnaqqis fir-rata' ta' kriżi), id-doża ta' kuljum tista' tiżdied b'inkrementi ta' 2.5 sa 5 mg/kg ta' piż tal-ġisem billi tintuża l-aktar qawwa adattata. Taħt ċirkustanzi eċċezzjonali, doża massima ta' 35 mg/kg ta' piż tal-ġisem tista' tiġi ġġustifikata taħt monitoraġġ ematoloġiku mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).

Jekk il-pazjent ma jirrispondix għall-ogħla doża ta' hydroxycarbamide (35 mg/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum) mogħtija fuq perjodu ta' bejn tlieta sa sitt xhur, irid jiġi kkunsidrat il-waqfien permanenti ta' Siklos.

Jekk l-għadd taċ-ċelluli tad-demem ikun fil-limitu tossiku, Siklos irid jitwaqqaf temporanjament sakemm l-għadd taċ-ċelluli tad-demem jirkupra. Irkupru ematoloġiku normalment iseħħ f'gimmaġtejn. Il-kura tista' mbagħad terġa' tinbeda b'doża mnaqqsa. Id-doża ta' Siklos tista' terġa' tiżdied taħt sorveljanza ematoloġika mill-qrib. Doża li twassal għall-tossiċità ematoloġika ma tridx tintuża aktar minn darbtejn.

Il-limitu tossiku jista' jiġi kkaratterizzat mir-riżultati tat-testijiet tad-demem li ġejjin:

Newtrofili	< 1 500/mm ³
Plejtlets	< 80 000/mm ³
Emoglobina	< 4.5 g/dL
Retikuloċiti	< 80 000/mm ³ jekk il-koncentrazzjoni tal-emoglobina tkun < 9 g/dL

Informazzjoni fuq perjodu twil fuq l-użu kontinwu ta' hydroxycarbamide f'pazjenti bis-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel cells hi disponibbli għat-tfal u adolexxenti, b'sorveljanza ta' 12-il sena fi tfal u fl-adolexxenti u aktar minn 13-il sena fl-adulti. S'issa għadu mhux magħruf għal kemm żmien il-pazjenti għandhom jiġu kkurati b'Siklos. It-tul tal-kura hi r-responsabbiltà tat-tabib li qed jagħti r-riċetta u għandha tkun ibbażata fuq il-qagħda klinika u ematoloġika ta' kull pazjent.

Popolazzjonijiet speċjali

Tfal taħt l-età ta' sentejn

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' hydroxycarbamide fit-tfal mit-twelid sa sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Data limitata tissuġġerixxi li doża ta' 20 mg/kg/jum naqqset episodji b'uġiġh u kienet sigura fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn, iżda s-sigurtà ta' kura fit-tul għadha trid tiġi stabbilita. Għalhekk, ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Indeboliment renali

Minhabba li t-tneħħija renali hi l-mezz prinċipali għall-eliminazzjoni, tnaqqis fid-doża ta' Siklos għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti b'indeboliment renali. F'pazjenti b'eliminazzjoni tal-krejinina ta' ≤ 60 mL/min, id-doża tal-bidu ta' Siklos trid titnaqqas b'50%. Sorveljanza mill-qrib tal-parametri tad-demem hi rakkomandata f'dawn il-pazjenti. Siklos m'għandux jingħata lill-pazjenti b'indeboliment renali serju (eliminazzjoni tal-krejinina ta' < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx informazzjoni li ssostni aġġustament fid-dożaġġ speċifiku f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Sorveljanza mill-qrib tal-parametri tad-demem hi rakkomandata f'dawn il-pazjenti. Minhabba konsiderazzjonijiet ta' sigurtà, Siklos hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied (ara sezzjoni 4.3 u 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Skont id-doża individwali preskritta, il-pillolla jew in-nofs jew kwart tal-pillolla jridu jittieħdu darba kuljum, preferibbilment filgħodu qabel il-kolazzjon u, meta jkun hemm bżonn, flimkien ma' tazza ilma jew ammont żgħir ta' ikel.

Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu il-pilloli, dawn jistgħu jinħallu **immedjatement qabel l-użu** fi kwantità żgħira ta' ilma ġo kuċċarina. Li żżid qatra ta' ġulepp jew thallat mal-ikel jista' jtaffi t-togħma morra possibbli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Indeboliment serju fil-fwied (Klassifikazzjoni C f' Child-Pugh).

Indeboliment serju fil-kliewi (eliminazzjoni tal-kreatinina ta' < 30 mL/min).

Limiti tossiċi ta' majelosoppressjoni hekk kif deskritt f' sezzjoni 4.2.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Dipressjoni tal-mudullun tal-għadam

Kura b'Siklos teħtieġ sorveljanza klinika mill-qrib. Il-qagħda ematoġika tal-pazjent, kif ukoll il-funzjoni tal-kliewi u l-fwied jridu jiġu stabbiliti minn qabel, u b'mod ripetut waqt il-kura. Waqt il-kura b'Siklos, l-għadd taċ-ċelluli tad-demem irid jiġi ssorveljati darba fix-xahar mal-bidu tal-kura (i.e. għall-ewwel xahrejn) u jekk id-doża ta' kuljum ta' hydroxycarbamide tkun sa 35 mg/kg ta' piż tal-gisem. Pazjenti li huma stabbli b'dozi iżgħar għandhom jiġu ssorveljati kull xahrejn.

Kura b'Siklos trid titwaqqaf jekk il-funzjoni tal-mudullun tal-għadam tkun imnaqqsa ħafna.

Newtropsija hi ġeneralment l-ewwel u l-aktar manifestazzjoni komuni ta' soppressjoni ematoġika. Tromboċitopenija u anemija jseħħu anqas ta' spiss, u rari jidhru mingħajr ma jkun hemm newtropsija minn qabel. Irkupru minn majelosoppressjoni ġeneralment ikun ta' malajr meta titwaqqaf il-kura. Wara, l-kura b'Siklos tista' terġa' tinbeda b'doża ftit inqas (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali u epatiku

Siklos għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment ħafif għal moderat renali jew epatiku (ara sezzjoni 4.2).

Billi hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-fwied, Siklos għandu jintuża b'kawtela (ara sezzjoni 4.2).

Ulċeri fis-saqajn u tossiċitajiet ta' vaskulite tal-ġilda

F'pazjenti b'ulċeri fis-saqajn, Siklos għandu jintuża b'attenzjoni. Ulċeri fis-saqajn huma komplikazzjoni komuni tas-sindrome taċ-ċelluli tas-sickle, imma ġew irrappurtati wkoll f'pazjenti kkurati b'hydroxycarbamide. Tossiċitajiet ta' vaskulite tal-ġilda, inkluż ulċeri ta' vaskulite u kankrena, seħħew f'pazjenti b'kundizzjonijiet majeloproliferattivi waqt kura b'hydroxycarbamide. Dawn it-tossiċitajiet ta' vaskulite kienu rrappurtati l-aktar f'pazjenti bi storja ta', jew li jkunu qed jieħdu, kura b'interferon. Minhabba riżultati potenzjalment severi klinikament ta' ulċeri ta' vaskulite tal-ġilda li ġew irrappurtati f'pazjenti b'mard majeloproliferattiv, hydroxycarbamide għandu jitwaqqaf u/jew id-doża tiegħu titnaqqas jekk ulċerazzjoni ta' vaskulite tal-ġilda tiżviluppa. Rarament, ulċeri jiġu kkawżati b'vaskulite lewkoċitoklastika.

Makroċitozi

Hydroxycarbamide jikkawża makroċitozi, li tista' taħbi l-iżvilupp inkidentalment ta' nuqqas ta' aċidu foliku u vitamina B₁₂. L-għoti profilattiku ta' aċidu foliku hi rakkomandat.

Defiċjenza taċ-ċelluli staminali limbali

Ġew irrappurtati każijiet ta' defiċjenza taċ-ċelluli staminali limbali waqt it-trattament b'hydroxycarbamide. F'xi każijiet, id-defiċjenza taċ-ċelluli staminali limbali tjiebet wara li twaqqaf it-trattament. Il-pazjenti li jipprezentaw sinjali u sintomi rilevanti (tnaqqis fil-vista/vista indebolita, fotofobija, ħmura, u wġiġh) għandhom jiġu riferuti għand oftalmologu. Jekk tiġi kkonfermata defiċjenza taċ-ċelluli staminali limbali, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament.

Karċinogeniċità

Hydroxycarbamide hu bla dubju ġenotossiku f' sensiela vasta ta' sistemi ta' testijiet. Hydroxycarbamide hu maħsub li hu karċinoġenu fi speċi differenti. F'pazjenti li qed jingħataw hydroxycarbamide fit-tul minhabba mard majeloproliferattiv, ġiet irrappurtata lewkimja sekondarja. Għadu mhux magħruf jekk dan l-effett lewkimoġeniku hux sekondarju għal hydroxycarbamide jew jekk hux assoċjat mal-marda li l-pazjent diġà għandu. Kanċer tal-ġilda ġie wkoll irrappurtat f'pazjenti li qed jirċievu hydroxycarbamide fit-tul.

Għoti sigur u monitoraġġ

Pazjenti u/jew ġenituri jew il-persuna legalment responsabbli jridu jkunu jistgħu jsegwu l-istruzzjonijiet dwar l-għoti ta' dan il-prodott mediċinali, is-sorveljanza u l-kura tagħhom.

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

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku ta' interazzjoni hydroxycarbamide.

Pankreatite u epatotossicità potenzjalment fatali, u newropatija periferali severa ġew irrappurtati f'pazjenti infettati b'HIV li ngħataw hydroxycarbamide flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali tal-ewwel ġenerazzjoni, speċjalment didanosine flimkien ma' stavudine. Pazjenti kkurati b'hydroxycarbamide flimkien ma' didanosine, stavudine u indinavir kellhom tnaqqis medjan fiċ-ċelluli CD4 ta' madwar 100 /mm³.

L-użu flimkien ta' hydroxycarbamide ma' prodotti mediċinali majelosoppressivi oħra jew terapija ta' radjazzjoni tista' iżżid id-dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, disturbi ġastrointestinali jew mukożite. Eritema kkawżata minn terapija ta' radjazzjoni tista' tiġi aggravata b'hydroxycarbamide.

L-użu flimkien ta' hydroxycarbamide ma' vaċċin ta' virus ħaj tista' ssahħaħ ir-replikazzjoni tal-virus fil-vaċċin u/jew tista' iżżid ir-reazzjoni avversa tal-virus fil-vaċċin, minhabba li l-mekkanizmi ta' difiża normali jistgħu jkunu soppressi mill-kura b'hydroxycarbamide. Vaċċinazzjoni b'vaċċin ħaj f'pazjent li qed jieħu hydroxycarbamide tista' tirriżulta f'infezzjoni serja. Ġeneralment, ir-rispons tal-antikorpi tal-pazjent għall-vaċċini jista' jonqos. Kura b'Siklos u fl-istess ħin immunizzazzjoni b'vaċċin b'virus ħaj trid issir biss jekk il-benefiċċji huma ħafna aktar mir-riskji potenzjali.

Interferenza mas-sistemi ta' Monitoraġġ Kontinwu tal-Glukożju

Hydroxycarbamide jista' jgħolli b'mod falz ir-riżultati tal-glukożju tas-sensor minn ċerti sistemi ta' monitoraġġ kontinwu tal-glukożju (CGM) u jista' jwassal għal ipoglicemija jekk ir-riżultati tal-glukożju tas-sensor jintużaw bħala bażi għad-doża tal-insulina.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġ

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal li qed jirċievu hydroxycarbamide għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal, u biex jinfirmaw immedjatament lit-tabib li jkun qed jikkurahom jekk dan iseħħ.

Metodu effettiv ta' kontraċezzjoni hu rakkomandat bil-qawwa f'nisa li jista' jkollhom it-tfal.

Pazjenti rgiel u nisa li qed jieħdu hydroxycarbamide li jixtiequ joħorġu tqal għandhom iwaqqfu l-kura minn 3 sa 6 xhur qabel it-tqala jekk possibbli. L-istima tal-proporzjon ta' riskju-benefiċċju għandha ssir fuq bażi individwali u trid tikkunsidra r-riskju rispettiv ta' kura b'hydroxycarbamide kontra it-tibdil għall-programm ta' trasfużjoni tad-demem.

Tqala

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Pazjenti li qed jieħdu hydroxycarbamide għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskji għall-fetu.

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' hydroxycarbamide f'nisa tqal. Siklos mhux irrakkomandat waqt it-tqala.

Il-pazjenta għandha tingħata iSTRUZZJONI biex tikkuntattja lil tabib minnufih f'każ li jkun hemm suspett ta' tqala.

Treddigh

Hydroxycarbamide jitneħħa fil-ħalib tal-bniedem. Minħabba r-riskju potenzjali għall-effetti avversi serja fit-trabi, treddigh irid jitwaqqaf waqt li qed jingħata Siklos.

Fertilità

Il-fertilità fl-irġiel għandha mnejn tiġi affettwata permezz tal-kura. Każijiet frekwenti ħafna ta oligospermie u azoospermia riversibbli ġew osservati fil-bniedem, għalkemm dawn id-disturbi huma assoċjati wkoll mal-marda diġà eżistenti. Kienet osservata fertilità indebolita f'firien maskili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Siklos għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti jridu jiġu avżati sabiex ma jsuqux jew iħaddmu magni jekk iħossuhom storduti waqt li qed jieħdu Siklos.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' hydroxycarbamide għas-sindrome taċ-ċelluli tas- sickle ġie stabbilit minn provi kliniċi u ġie kkonfermat minn studji ta' koorti fuq terminu ta' żmien twil li kienu jinkludu sa 1,903 adulti u tfal li kellhom aktar minn sentejn.

L-aktar reazzjoni avversa irrappurtata frekwentament hi majelsoppressjoni b'newtopenija bħala l-aktar manifestazzjoni komuni. Dipressjoni tal-mudullun tal-għadam hi l-effett tossiku li jillimita d-doża ta' hydroxycarbamide. Meta d-doża massima li tiġi ttollerata ma tintlahaqx, majelotossicità temporanja ġeneralment isseħħ f'anqas minn 10% tal-pazjenti, filwaqt li bid-doża massima ttollerata aktar minn 50% jista' jkollhom soppressjoni riversibbli tal-mudullun tal-għadam. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma mistennija meta tibbaża fuq il-farmakoloġija ta' hydroxycarbamide. Titrazzjoni gradwali tad-doża tista' tgħin sabiex tnaqqas dawn l-effetti (ara sezzjoni 4.2).

It-tagħrif kliniku li ngabar minn pazjenti bis-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel ma wriex evidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' hydroxycarbamide fuq il-funzjoni tal-fwied u tal-kliewi.

Sommarju f'għamla ta' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt, skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala 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 sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel :

<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati</i>	
Mhux magħrufa:	Lewkimja u f'pazjenti anzjani, kanċers tal-ġilda
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	
Komuni ħafna:	Tnaqqis tal-mudullun ¹ li tinkludi newtopenija ($< 1.5 \times 10^9/L$), retikulocitopenija ($< 80 \times 10^9/L$), makroċitozi ²
Komuni:	Tromboċitopenija ($< 80 \times 10^9/L$), anemija (emoglobina $< 4.5 \text{ g/dL}$) ³
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni:	Ugħiġ ta' ras
Mhux komuni:	Sturdament
<i>Disturbi fl-għajnejn:</i>	
Mhux magħrufa:	Defiċjenza taċ-ċelluli staminali limbali
<i>Disturbi vaskulari:</i>	

Mhux magħrufa:	Hruġ ta' demm
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>	
Mhux komuni:	Nawsja
Mhux magħrufa:	Disturbi gastrointestinali, rimettar, ulċera gastrointestinali, ipomanjesemija severa
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Rari:	Żieda fl-enzimi tal-fwied
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni	Reazzjonijiet tal-ġilda (pereżempju pigmentazzjoni tal-ħalq, tad-dwiefer u tal-ġilda) u mukożite orali.
Mhux komuni:	Raxx, melanonicija, alopeċja
Rari:	Ulċeri fir-riġlejn
Rari ħafna :	Lupus erythematous sistemika u tal-ġilda
Mhux magħrufa:	Nixfa tal-ġilda
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>	
Komuni ħafna :	Oligospermja, azospermja ⁴
Mhux magħrufa:	Amenorrea
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Mhux magħrufa:	Deni
<i>Investigazzjonijiet:</i>	
Mhux magħrufa:	Żieda fil-piż ⁵

¹ Irkupru ematoloġiku normalment iseħħ fi żmien ġimagħtejn mill-waqfien ta' hydroxycarbamide .

² Il-makroċitozi kkawżata minn hydroxycarbamide mhijiex dipendenti fuq vitamina B₁₂ jew aċidu foliku.

³ Ġeneralment minħabba infezzjoni minn Parvovirus, sekwestru tal-milsa jew tal-fwied, indeboliment tal-kliewi.

⁴ Oligospermja u azospermja huma ġeneralment riversibbli, iżda iridu jiġu kkunsidrati meta jkun hemm xewqa li pazjent isir missier (ara sezzjoni 5.3). Dan il-mard hu assoċjat ukoll mal-marda li diġà hemm.

⁵ Tista' tkun effett minħabba li l-kundizzjonijiet ġenerali tjebu.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma ġeneralment simili għall-adulti. Dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq minn studju wiehed ta' osservazzjoni ma' Siklos® (Escort HU) fuq grupp kbir ta' pazjenti (n = 1 906) bil-marda taċ-ċellula sickle wriet li pazjenti ta' bejn 2 u 10 snin kienu friskju oġhla għan-newtopenja u b' riskju aktar baxx għall-ġilda xotta, alopeċja, uġiġħ ta' ras u anemija. Pazjenti ta' bejn 10 u 18-il sena kienu friskju aktar baxx għal ġilda xotta, ulċera fil-ġilda, alopeċja, żieda fil-piż u anemija meta mqabbla ma' adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f' Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Tossiċità mukokutanja akuta giet irrappurtata f'pazjenti li qed jingħataw hydroxycarbamide f' doži ħafna drabi akbar mid-doża terapewtika.

Uġiġħ, eritema vjola, nefha fil-pali tal-idejn u l-qiegħ tas-saqajn segwit minn formazzjoni ta' qxur fl-idejn u s-saqajn, iperpigmentazzjoni ġeneralizzata qawwija tal-ġilda u stomatite ġew osservati.

F'pazjenti bis-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel, giet irrappurtata dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam severa f'kazijiet iżolati ta' doża eċċessiva ta' hydroxycarbamide li kienet darbiet sa 10 darbiet tad-doża preskritta (sa 8.57 drabi aktar mid-doża massima rakkomandata ta' 35 mg/kg ta' piż tal-

għisem/kuljum). Huwa rakkomandat li l-għadd ta' ċelluli tad-demmi ikunu ssorveljati għal hafna għimghat wara doża eċċessiva minhabba li l-irkupru jista' jittardja.

Kura ta' doża eċċessiva tikkonsisti f' tinfid tal-istonku, segwit minn kura sintomatika u kontroll tal-funzjoni tal-mudullun tal-għadam.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antineoplastiċi, aġenti antinejoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XX05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmi ta' azzjoni kollha ta' hydroxycarbamide mhumiex mifhuma għal kollox. Wieħed mill-mekkaniżmi hu ż-żieda fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina tal-fetu (HbF) f' pazjenti b' mard ta' ċelluli tal-mingel. HbF tinterferixxi mal-polimerizzazzjoni ta' HbS u b'hekk timpedixxi ċ-ċellula l-ħamra tad-demmi milli ssir ċellula tas-sickle, u min-naħa l-oħra tnaqqas il-vaso-okklużjoni u l-omodjalizi. Fl-istudji kliniċi kollha, kien hemm żieda sinifikanti f' HbF mil-linja bażi wara l-użu ta' hydroxycarbamide. Żieda fl-HbF iżżid ukoll is-sopravivenza ta' ċelloli ħomor tad-demmi u l-livell totali ta' emoglobina u b'hekk tnaqqas l-anemija f'dawn il-pazjenti.

Hydroxycarbamide wera li hu assoċjat mal-generazzjoni ta' nitric oxide, b'hekk jissuggerixxi li nitric oxide jistimola l-produzzjoni ta' cyclic guanosine monophosphate (cGMP – cyclic guanosine monophosphate), li wara jattiva kinase proteiku u jżid il-produzzjoni ta' HbF. Effetti farmakoloġiċi oħra magħrufa ta' hydroxycarbamide li jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti benefiċi tiegħu fis-sindrome ta' ċelluli tal-mingel jinkludu tnaqqis fin-newtrofili, żieda fil-kontenut tal-ilma ta' ċelluli ħomor tad-demmi, deformabilità miżjuda ta' ċelluli tas-sickle, u tibdil fl-adeżjoni ta' ċelluli ħomor tad-demmi mal-endotelju.

Hydroxycarbamide jikkawża wkoll inibizzjoni immedjata tas-sintesi tad-DNA billi jagħmilha ta' inibitur ta' ribonucleotide reductase, mingħajr ma jinterferixxi mas-sintesi ta' ribonucleic acid jew proteina.

Effetti farmakodinamiċi

Apparti mill-korrelazzjoni mhux konsistenti bejn it-tnaqqis fir-rata ta' kriżi u ż-żieda f' HbF, l-effett ċitoriduttiv ta' hydroxycarbamide, partikolarment it-tnaqqis ta' newtrofili, kien il-fattur bl-akbar korrelazzjoni mat-tnaqqis fir-rata ta' kriżi.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kważi fl-istudji kliniċi kollha li saru bis-sindrome ta' ċelluli tal-mingel, hydroxycarbamide naqqas il-frekwenza ta' episodji vażookklużivi fit-tfal u fil-kbar b' 40% sa 80%. L-istess tnaqqis deher fin-numru ta' visti fl-isptar u fin-numru ta' għranet li wieħed idum l-isptar fil-gruppi kkurati. Il-frekwenza annwali tas-sindrome akut tas-sider ukoll naqset b' 25% sa 68% taħt hydroxycarbamide f' diversi studji. Is-sindrome akut tas-sider hu komplikazzjoni frekwenti tas-sindrome ta' ċelluli tal-mingel li jista' jkun fatali u hu kkaratterizzat minn uġiġh fis-sider jew deni jew qtugħ ta' nifs b' infiltrat reċenti jidher fuq X-ray tas-sider.

Benefiċċju kliniku sostnut intwera f' pazjenti li baqgħu fuq kura b' hydroxycarbamide għal aktar minn 8 snin.

Fl-1 906 pazjenti inklużi fl-istudju ta' koorti ESCORT HU, wara tnaqqas u erbqha u għoxrin xahar ta' kura b' hydroxycarbamide u meta mqabbel mal-linja bażi, għet osservata żieda sinifikanti fil-livell ta' Hb (+1.4 g/dL u 1.5 g/dL) u fil-perċentwal ta' HbF (+14.65% u 15%). B' mod parallel, wara sena ta' kura kien hemm tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' kriżijiet ta' wġiġh li damu > 48 siegħa (-40% fit-tfal u -50%

fl-adulti), episodji ta' ACS (-68% fit-tfal u -57% fl-adulti), u dhul fl-isptar (-44% fit-tfal u -45% fl-adulti) u l-perċentwal ta' pazjenti li jeħtieġu trasfużjoni tad-demmm naqas b'50%. Il-profil ta' sigurtà ta' hydroxycarbamide fl-adulti u fit-tfal osservat f'ESCORT-HU kien konsistenti mad-*data* ppubblikata preċedentement mingħajr riskju ġdid (Montalembert 2021).

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-prova NOHARM (Opoka 2017) tfal b'età medja ta' 2.2 snin (minn 1 sa 3.99 snin) intgħażlu b'mod kawżali biex jirċievu hydroxycarbamide (n=104) jew placebo (n=104). Il-kura ngħatat darba kuljum b'20 ± 2.5 mg/kg għal 12-il xahar. Riżultat kliniku kompost relatat ma' SCD (kriżi ta' wġiġh vażookklużsiva, dattilite, sindrome akut tas-sider, sekwestru tal-milsa, jew trasfużjoni tad-demmm) kien inqas frekwenti b'hydroxyurea (45%) milli bil-placebo (69%, p=0.001). Rigward ir-riskju ta' żieda fl-infezzjoni fi tfal b'newtropenja kkaġunata mill-medicina, dan kien rari f'NOHARM u ma varjax mill-kura b'hydroxyurea għall-kura bi placebo.

Fi tmiem il-prova NOHARM, it-tfal ġew irregjistrati fil-prova ta' estensjoni NOHARM (John 2020), u ntgħażlu b'mod kawżali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu hydroxycarbamide b'doża standard fissa (medja [± SD], 20±5 mg għal kull kilogramma kuljum) jew biex id-doża ta' hydroxycarbamide tiżdied sad-doża massima ttollerata. 187 tifel u tifla ntgħażlu b'mod kawżali: 94 (età ta' 4.6 ± 1.0) fil-grupp ta' doża fissa (19.2±1.8 mg/kg/d) u 93 (età ta' 4.8 ± 0.9) fil-grupp taż-żieda fid-doża (29.5±3.6 mg/kg/d). Wara 18-il xahar, instabet żieda fil-livell ta' Hb (+0.3 g/dL) u fil-% ta' HbF (+8%) fil-grupp taż-żieda fid-doża.

Avvenimenti kliniċi avversi ta' kwalunkwe grad kienu aktar frekwenti fil-grupp ta' doża fissa, inklużi l-avvenimenti kollha relatati maċ-ċelluli sickle (245 kontra 105) u avvenimenti speċifiċi: kriżi ta' wġiġh vażookklużsiva (200 kontra 86) u sindrome akut tas-sider jew pulmonite (30 kontra 8). In-numru ta' interventi mediċi ewlenin kien inqas ukoll fil-grupp ta' żieda fid-doża minn dak tal-grupp tad-doża fissa, kemm għal trasfużjonijiet (34 kontra 116) kif ukoll għad-dhul fl-isptar (19 kontra 90).

Fi trabi b'SS/Sb0 ta' 9-23 xahar, ġie rrapportat tnaqqis fl-episodji ta' wġiġh (-52%, 177 avveniment kontra 375), dattilite (-80%, 24 kontra 123), sindrome akut tas-sider (8 kontra 27) u dhul fl-isptar (-28%, 232 kontra 324) b'hydroxycarbamide (n=96) meta mqabbel mal-placebo (n=97) rispettivament fil-prova kkontrollata Baby Hug b'individwi li ntgħażlu b'mod kawżali. F'25 pazjent ikkurati għal sena f'ESCORT HU mhux ikkontrollat fuq medda ta' sena meta mqabbel ma' sena qabel ir-regjistrazzjoni (n=25), kien hemm tnaqqis fil-kriżijiet vażookklużsivi: -42% u dhul fl-isptar: -55%.

Il-proporzjon tal-benefiċċju u tar-riskju u s-sigurtà fit-tul għad iridu jiġu stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

Fil-koorti ta' ESCORT HU, 27 pazjent pedjatriku b'anemija kronika severa kkurati b'Siklos għal 12-il xahar kellhom livelli ta' emoglobina inqas minn 7g/dL fil-linja bażi. Minn dawn, 6 (22%) pazjenti biss kellhom livelli inqas minn 7g/dL fix-Xahar 12. Filwaqt li kien hemm maġġoranza ta' pazjenti (56%) li kellhom bidla mil-linja bażi daqs jew aktar minn 1g/dL, dovuta għall-proporzjon kbir ta' dejta nieqsa, potenzjal ta' rigressjoni għall-medja u li effett ta' trasfużjonijiet ma jistax jiġi eskluż, ma jistgħux isiru konklużjonijiet robusti ta' effikaċja minn dan l-istudju mhux ikkontrollat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq ta' 20 mg/kg ta' hydroxycarbamide, jiġi osservat assorbiment rapidu bl-ogħla livelli fil-plażma ta' madwar 30 mg/L jintlaħqu minn 0.75 sa 1.2 ta' siegħa wara f'pazjenti tfal u adulti bis-sindrome taċ-ċelluli tas-sickle, rispettivament. L-espożizzjoni totali sa 24 siegħa wara d-doża hi ta' 124 mg siegħa/L fi tfal u adolexxenti u 135 mg siegħa/L f'pazjenti adulti. Il-bijodisponibilità orali ta' hydroxycarbamide hi kwazi kompleta hekk kif msejsa f'indikazzjonijiet oħra minbarra s-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel.

Distribuzzjoni

Hydroxycarbamide jinfirax madwar il-ġisem uman kollu, jidhol fil-fluwidu ċerebrospinali, jidher fil-fluwidu peritoneali u axxite, u jikkonċentra fil-lewkoċiti u fl-eritroċiti. Il-volum stmat ta' distribuzzjoni ta' hydroxycarbamide iqarreb lejn l-ammont tal-ilma totali fil-ġisem. Il-volum ta' distribuzzjoni fl-istat fiss aġġustat għall-bijodisponibilità hu ta' 0.57 L/kg f' pazjenti bis-sindrome tas-sickle cells (jammonta għal madwar 72 u 90 L fi tfal u adulti, ripsettivament). L-ammont ta' twaħħil mal-proteini ta' hydroxycarbamide mhux magħruf.

Bijotrasformazzjoni

Il-passaġġi ta' bijotrasformazzjoni kif wkoll il-metaboliti mhumiex ikkaratterizzati kompletament. Urea hi metabolit wieħed ta' hydroxycarbamide.

Hydroxycarbamide f'konċentrazzjoni ta' 30, 100 u 300 μ M mhux metabolizzat in vitro miċ-ċitokromju P450s tal-mikrosomi tal-fwied uman. F'konċentrazzjonijiet li jvarjaw minn 10 sa 300 μ M, hydroxycarbamide ma jstimulax l-attività ATPase in vitro ta' glycoprotein P rikombinanti umana (PGP), u b'hekk jindika li hydroxycarbamide mhux substrat ta' PGP. Għalhekk, mhi mistennija l-ebda interazzjoni f'każ tal-ġhoti flimkien ma' sustanzi li huma substrati taċ-ċitokromji P450 jew P-glycoprotein.

Eliminazzjoni

Fi studju b'doża ripetuta f' pazjenti adulti b' sindrome taċ-ċelluli tal-mingel, madwar 60% tad-doża ta' hydroxycarbamide instabet fl-awrina fi stat fiss. F'adulti, it-tneħħija totali aġġustata għall-bijodisponibilità kienet ta' 9.89 L/siegħa (0.16 L/siegħa/kg) b'madwar 5.64 L/siegħa tneħħija mill-kliewi u 4.25 L/siegħa tneħħija mhux mill-kliewi. Il-valur rispettiv għat-tneħħija totali fit-tfal kien ta' 7.25 L/siegħa (0.20 L/siegħa/kg) b'madwar 2.91 L/siegħa tneħħija mill-kliewi u 4.34 L/siegħa tneħħija mhux mill-kliewi.

F'adulti bis-sindrome taċ-ċelluli tas-sickle, it-tneħħija medju kumulattiva ta' hydroxycarbamide fl-awrina kienet ta' 62% tad-doża li nġhatat fi 8 sigħat, u b'hekk aktar milli f' pazjenti bil-kanċer (35-40%). F' pazjenti bis-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel, hydroxycarbamide kien eliminat b'half-life ta' madwar sitta sa seba' sigħat, li hu aktar minn dak irrappurtat f'indikazzjonijiet oħra.

Pazjenti anzjani, Sess, Razza

M'hemmx tagħrif disponibbli dwar id-differenzi farmakokinetiċi minħabba età (minbarra pazjenti pedjatriċi), sess jew razza.

Popolazzjoni pedjatrika

F' pazjenti pedjatriċi u adulti bis-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel, l-espożizzjoni sistemika għal hydroxycarbamide fl-istat fiss kienet simili permezz tal-erja taħt il-kurva. Il-livelli massimi fil-plażma u l-volum apparenti ta' distribuzzjoni relatat mal-piż tal-ġisem kienu jixxiebhu hafna bejn il-gruppi ta' etajiet. Il-ħin sabiex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima fil-plażma u l-persentaġġ tad-doża li titneħħa fl-awrina kien aktar fit-tfal meta mqabbla mal-kbar. F' pazjenti pedjatriċi, il-half-life kienet f'itwal u t-tneħħija totali relatata mal-piż tal-ġisem kienet f'itwal oghla minn f' pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Minħabba li tneħħija mill-kliewi hi passaġġ ta' eliminazzjoni, irid jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' Siklos f' pazjenti b'indeboliment renali.

Fi studju miftuħ b'doża waħda f' pazjenti adulti bis-sindrome taċ-ċelluli tas-sickle (*Yan JH et al, 2005*), l-influenza tal-funzjoni tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' hydroxycarbamide giet studjata. Pazjenti bi problemi normali (tneħħija tal-kreatinina CrCl > 80 mL/min), ħfief (CrCl 60 - 80 mL/min), moderati (CrCl 30 - <60 mL/min), jew severi (<30 mL/min) irċewew hydroxycarbamide bħala doża waħda ta' 15 mg/kg ta' piż tal-ġisem bl-użu ta' kapsuli ta' 200 mg, 300 mg jew 400 mg. F' pazjenti li kellhom CrCl anqas minn 60 mL/min jew pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju, l-espożizzjoni medja għal hydroxycarbamide kienet ta' madwar 64% aktar minn pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. Kif ġie evalwat fi studju ieħor, f' pazjenti bi CrCl <60 mL/min, l-erja taħt il-kurva kienet 51% aktar minn dik f' pazjenti bi CrCl \geq 60 mL/min, dan jissuġġerixxi li tnaqqis fid-doża ta'

hydroxycarbamide b'50% jista' jkun xieraq f'pazjenti bi $CrCl \leq 60$ mL/min. Emodijalizi naqqset l-espozizzjoni ta' hydroxycarbamide bi 33% (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Sorveljanza mil-qrib tal-parametri tad-demmi hi rakkomandata f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx tagħrif li jsostni gwida speċifika għall-aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, iżda, minhabba konsiderazzjonijiet ta' sigurtà, Siklos hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied (ara sezzjoni 4.3). Sorveljanza mil-qrib tal-parametri tad-demmi hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

Fi studji ta' tossicità qabel l-użu kliniku, l-aktar effetti komuni nnutati kien jinkludu dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, atrofiya limfojdi u tibdiliet degenerattivi fl-epitelju tal-musrana ż-żgħira u l-kbira. Effetti kardjovaskulari u tibdiliet ematoloġiċi ġew osservati f'ċerti speċi. Ukoll, fil-firien, ġiet osservata atrofiya testikolari bi spermatogenezi mnaqqsa, filwaqt li fil-klieb ġie osservat waqfien spermatogeniku riversibbli.

Hydroxycarbamide hu bla dubju ġenotossiku f'sensiela wiesa' ta' sistemi ta' analiżi. Ma sarux studji konvenzjonali fit-tul biex jistudjaw il-potenzjal karċinoġeniku ta' hydroxycarbamide. Iżda, hydroxycarbamide hu meqjus b'hal karċinoġenu fi speċi differenti.

Hydroxycarbamide jgħaddi mil-barriera tal-plaċenta u ntwera li hu teratoġenu qawwi u embrijotossiku f'varjetà wiesa' ta' annimali mudelli b'doża terapewtika umana jew anqas. It-teratoġeniċità kienet ikkaratterizzata minn għadam fir-ras mhux ossifikat għal kollox, nuqqas ta' ħofor għall-għajnejn, idroċefalu, bipartite sternebrae, rkiekel lumbari nieqsa. L-embrijotossicità kienet ikkaratterizzata minn nuqqas fil-vijabilità tal-fetu, tnaqqis fil-kwantità ta' frieh ħajjin, u ttardjar fl-iżvilupp.

Hydroxycarbamide mogħti lill-firien irġiel f'doża ta' 60 mg/kg ta' piż tal-ġisem/kuljum (kważi d-doppju tad-doża massima rakkomandata fil-bnedmin) wassal għal atrofiya testikolari, tnaqqis fl-ispermatogenezi u tnaqqis sinifikanti fil-kapaċità li jtaqqlu n-nisa.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium stearyl fumarate
Silicified microcrystalline cellulose
Basic butylated methacrylate copolymer

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jgħoddx f'dan il-każ

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

tliet snin.

Fl-użu

Pilloli maqsuma mhux użati għandhom jitpoġġew fil-flixxkun u jintużaw fi żmien tliet xhur.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen taħt 30°C.

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

Flixxun tal-polyethylene (HDPE) ta' densità għolja b'għatu tal-polypropylene li ma' jinfetaħx mit-tfal b'unità ta' dessikant .

Siklos 100 mg pillola miksija b'rita

Daqsijiet tal-pakkett ta' 60, 90 jew 120 pillola.

Jista jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Siklos 1 000 mg pillola miksija b'rita

Daqs tal-pakkett ta' 30 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Siklos hu prodott mediċinali li jrid jintuża b'attenzjoni. Persuni li mhux qed jieħdu Siklos u speċjalment nisa tqal għandhom jevitaw li jiġu f'kuntatt ma' hydroxycarbamide.

Min imiss Siklos għandu jaħsel idejh qabel u wara l-kuntatt mal-pilloli.

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

F'każ li d-doża preskritta teħtieġ li l-pillola tinqasam min-nofs jew fi kwart, dan għandu jsir fejn ma jintlahaqx mill-ikel. Trab li eventwalment jaqa' mill-pillola maqsuma jrid jintmesaħ b'sarvetta niedja li tintuża darba biss, u wara tintrema

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

THERAVIA

16 Rue Montrosier

92200 Neuilly-sur-Seine

Franza

Phone: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail : question@theravia.com

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

Siklos 100 mg pillola miksija b'rita

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg pillola miksija b'rita

EU/1/07/397/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29/06/2007

Data tal-aħħar tiġdid: 24/04/2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

13/04/2026

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