

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Siklos 100 mg pilloli miksija b'rita.  
Siklos 1000 mg pilloli miksija b'rita.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Siklos 100 mg pilloli miksija b'rita

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

Siklos 1000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 1000 mg ta' hydroxycarbamide.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Siklos 100 mg pilloli 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 1000 mg pilloli 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' kriżijiet rikorrenti vażookklużivi bl-uġiġħ, inkluż is-sindrome akut tas-sider f'pazjenti adulti, adolexxenti u tfal li għandhom aktar minn sentejn li jbatu mis-sindrome tas-sickle cells sintomatiku (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

#### 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' newtrofili), id-doża ta' Siklos għandha tinżamm.

F'każ ta' nuqqas ta' rispons (jergħu jseħhu 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 iseħh 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 <sup>3</sup>
Plejtlets	< 80,000/mm <sup>3</sup>
Emoglobina	< 4.5 g/dl
Retikulociti	< 80,000/mm <sup>3</sup> jekk il-koncentrazzjoni tal-emoglobina tkun < 9 g/dl

Informazzjoni fuq perjodu twil fuq l-użu kontinwu ta' hydroxycarbamide f'pazjenti bis-sindrome tas-sickle 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*

Minhabba li informazzjoni fuq terminu ta' żmien twil dwar il-kura b'hydroxycarbamide fit-tfal taħt is-sentejn hi skarsa, id-dożaġġi għandhom ma ġewx stabbiliti u għalhekk, f'din il-popolazzjoni, l-kura b'hydroxycarbamide mhix rakkomandata.

#### *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-kreatinina 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-kreatinina 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 kontra-indikat 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 jittiehdu 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 jinhallu **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-kliwi (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 tehtieg sorveljanza klinika mill-qrib. Il-qagħda ematoloġika tal-pazjent, kif ukoll il-funzjoni tal-kliwi 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. Newtrogenja hi ġeneralment l-ewwel u l-aktar manifestazzjoni komuni ta' soppressjoni ematoloġika. Tromboċitopenija u anemija jseħħu anqas ta' spiss, u rari jidhru mingħajr ma jkun hemm newtrogenja minn qabel. Irkupru minn majelosoppressjoni ġeneralment ikun ta' malajr meta titwaqqaf il-kura. Wara, l-kura b'Siklos tista' terġa' tinbeda b'doża ffit 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 tas-sickle cells, 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 B<sub>12</sub>. L-għoti profilattiku ta' aċidu foliku hi rakkomandat.

Karċinoġeniċità

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, għet 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 jsegu l-istruzzjonijiet dwar l-ġoti ta' dan il-prodott mediċinali, is-sorveljanza u l-kura tagħhom.

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

Ma tawtaq 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 /mm<sup>3</sup>.

L-użu flimkien ta' hydroxycarbamide ma' prodotti mediċinali majelosoppressivi oħra jew terapija ta' radjazzjoni tista' iżżid id-dipressjoni tal-mudullun tal-ġhadam, 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' ssahħa ir-replikazzjoni tal-virus fil-vaċċin u/jew tista' iżżid ir-reazzjoni avversa tal-virus fil-vaċċin, minħabba li l-mekkanizmi ta' difiża normali jistgħu jkunu soppressi mill-kura b'hydroxycarbamide. Vaċċinazzjoni b'vaċċin ħaj f'pazjent li qed jiehu 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.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### 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 jinfurmaw immedjatament lit-tabib li jkun qed jikkurahom jekk dan isehh.

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

Pazjenti irġiel 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-tbidil 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 teoretiċi għall-fetu.

Fil-bnedmin, skont studju prospettiv li kien jinkludi 635 mara li jistgħu joħorġu tqal u li ngħataw kura b'hydroxycarbamide, ġew irrappurtati 110 tqaliet f'101 mara li kienu esposti għal hydroxycarbamide waqt it-tqala. Barra minn hekk, inqabdu tqal 12-il sieħba ta' rġiel li kienu qed jingħataw kura b'hydroxycarbamide. Il-maġġoranza (64%) irriżultaw fi twelid ħaj. Għalhekk, abbażi tad-dejta minn numru limitat ta' tqaliet li kienu esposti, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effetti avversi fuq l-omm jew fuq il-fetu/tarbija tat-twelid.

Minħabba li hemm informazzjoni limitata, f'każ ta' espożizzjoni għal hydroxycarbamide ta' pazjenti nisa tqal jew sieħba tqal ta' pazjenti rġiel ikkurati b'hydroxycarbamide, għandha tiġi kkunsidrata vista follow-up b'kawtela, b'eżamijiet kliniċi, bijologiċi u ultrasonografiċi xierqa.

##### Treddigh

Hydroxycarbamide jitneħħa fil-halib 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 ihaddmu 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 tas-sickle cells gie stabbilit minn provi kliniċi u gie 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 tintlaħaqx, majelotossicità temporanja ġeneralment isseħh 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 sickle 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 taht, 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 mnizzla 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-demm u tas-sistema limfatika:</i>	
Komuni ħafna:	Tnaqqis tal-mudullun <sup>1</sup> li tinkludi newtropenija (< 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L), retikuloċitopenija (< 80 x 10 <sup>9</sup> /L), makroċitożi <sup>2</sup>
Komuni:	Tromboċitopenija (< 80 x 10 <sup>9</sup> /L), anemija (emoglobina < 4.5 g/dl) <sup>3</sup>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni:	Uġiġħ ta' ras
Mhux komuni:	Sturdament
<i>Disturbi vaskulari:</i>	
Mhux magħrufa:	Ħruġ 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' taħt il-ġilda:</i>	
Komuni	Reazzjonijiet tal-ġilda (pereżempju pigmentazzjoni tal-ħalq, tad-dwiefer u tal-ġilda ) u mukożite orali.
Mhux komuni:	Raxx, melanonċija, alopeċja
Rari:	Ulċeri fir-riglejn
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 <sup>4</sup>
Mhux magħrufa:	Amenorrea
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Mhux magħrufa:	Deni
<i>Investigazzjonijiet:</i>	
Mhux magħrufa:	Żieda fil-piż <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Irkupru ematoloġiku normalment iseħħ fi żmien ġimagħtejn mill-waqfien ta' hydroxycarbamide .

<sup>2</sup> Il-makroċitożi kkawżata minn hydroxycarbamide mhijiex dipendenti fuq vitamina B<sub>12</sub> jew aċidu foliku.

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Tista' tkun effett minħabba li l-kundizzjonijiet ġenerali tjebu.

#### 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 imniżżla 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, nefħa 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 tas-sickle cells, giet irrappurtata dipressjoni tal-mudullun tal-għadam severa f'każijiet iżolati ta' doża eċċessiva ta' hydroxycarbamide li kienet darbtejn sa 10 darbiet tad-doża preskritta (sa 8.57 drabi aktar mid-doża massima rakkomandata ta' 35 mg/kg ta' piż tal-gisem/kuljum). Huwa rakkomandat li l-għadd taċ-ċelluli tad-demmi ikunu ssorveljati għal ħafna gimgħat wara doża eċċessiva minhabba li l-irkupru jista' jittardja.

Kura ta' doża eċċessiva tikkonsisti f'tindif 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-konċentrazzjoni tal-emoglobina tal-fetu (HbF) f'pazjenti b'mard tas-sickle cell. HbF tinterferixxi mal-polimerizzazzjoni ta' HbS u b'hekk timpedixxi ċ-ċellula l-ħamra tad-demmi milli ssir sickle cell, u min-naħa l-oħra tnaqqas il-vaso-okklużjoni u l-emodijalizi. Fl-istudji kliniċi kollha, kien hemm żieda sinifikanti f'HbF mil-linja bażi wara l-użu ta' hydroxycarbamide.

Reċentament, hydroxycarbamide wera li hu assoċjat mal-generazzjoni ta' nitric oxide, b'hekk jissuġġerixxi li nitric oxide jstimola 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 taċ-ċelluli sickle jinkludu tnaqqis fin-newtrofili, żieda fil-kontenut tal-ilma taċ-ċelluli ħomor tad-demmi, deformabilità miżjuda ta' ċelluli sickled, u tibdil fl-ađeżjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmi mal-endotilju.

Hydroxycarbamide jikkawża wkoll inibizzjoni immedjata tas-sintesi tad-DNA billi jagħmilha ta' inibitur taż-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 tas-sickle cells, hydroxycarbamide naqqas il-frekwenza ta' episodji vażookklussivi fit-tfal u fil-kbar b'66% 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 33% taħt hydroxycarbamide f'diversi studji. Is-sindrome akut tas-sider hu komplikazzjoni frekwenti tas-sindrome tas-sickle cells li jista' jkun fatali u hu kkaratterizzat minn uġiġħ 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.

### 5.2 Taghrif farmakokinetiku

#### Assorbiment



Wara l-ghoti mill-halq ta' 20 mg/kg ta' hydroxycarbamide, jiġi osservat assorbiment rapidu bl-oghla 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 tas-sickle cells, 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 tas-sickle cells.

#### Distribuzzjoni

Hydroxycarbamide jinfirex madwar il-ġisem uman kollu, jidhol fil-fluwidu ċerebrospinali, jidher fil-fluwidu peritoneali u axxite, u jikkoncentra 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, rispettivament). 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'koncentrazzjoni ta' 30, 100 u 300 µM mhux metabolizzat in vitro miċ-ċitokromju P450s tal-mikrosomi tal-fwied uman. F'koncentrazzjonijiet li jvarjaw minn 10 sa 300 µM, 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-ghoti flimkien ma' sustanzi li huma substrati taċ-ċitokromji P450 jew P-glycoprotein.

#### Eliminazzjoni

Fi studju b'doża ripetuta f'pazjenti adulti b'sindrome tas-sickle cells, 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 tas-sickle cells, 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 tas-sickle cells, 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 tas-sickle cells, 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 jixxiebh u hafna bejn il-gruppi ta' etajiet. Il-ħin sabiex tintlaħaq il-koncentrazzjoni 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 ftit itwal u t-tneħħija totali relatata mal-piż tal-ġisem kienet ftit oġhla 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 tas-sickle cells (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) irċevew hydroxycarbamide b'ha 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-kliwi fl-aħħar stadju, l-espożizzjoni medja għal hydroxycarbamide kienet ta' madwar 64% aktar minn pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. 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 ≥60 ml/min, dan jissuggerixxi li tnaqqis fid-doża ta' hydroxycarbamide b'50% jista' jkun xieraq f'pazjenti bi CrCl ≤ 60 ml/min. Emodijalizi naqqset l-espożizzjoni ta' hydroxycarbamide bi 33% (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sorveljanza mil-qrib tal-parametri tad-demem hi rakkomandata f'dawn il-pazjenti.

### Indeboliment tal-fwied

M'hemmx tagħrif li jostni 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-demem hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

Fi studji ta' tossiċità qabel l-użu kliniku, l-aktar effetti komuni nnutati kien jinkludu dipressjoni tal-mudullun tal-għadam, atrofiya limfojda 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 spermatogenezi reversibbli.

Hydroxycarbamide hu bla dubju ġenotossiku f'sensiela wiesa' ta' sistemi ta' analiżi.

Ma sarux studji konvenzjonali fit-tul biex jistudjaw il-potenzjal karcinogeniku ta' hydroxycarbamide. Iżda, hydroxycarbamide hu meqjus b'ha karcinogeni fi speċi differenti.

Hydroxycarbamide jgħaddi mil-barriera tal-plaċenta u ntwera li hu teratoġenu qawwi u embrijotossiku f'varjetà wiesa' ta' animali mudelli b'doża terapewtika umana jew anqas. It-teratoġeniċità kienet ikkaratterizzata minn għadam fir-ras mhux ossifikat għal kollox, nuqqas ta' hofoz 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 (kwazi 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 FARMAĊEWTIKU**

### **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-flixxun u jintużaw fi żmien tliet xhur.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen taħt 30°C.

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

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

Siklos 100 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Siklos 1000 mg pilloli 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' sarveta niedja li tintuża darba biss, u wara tintrema

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

Addmedica

37 rue de Caumartin

F-75009 Pariġi

Franza

Phone: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail : contact@addmedica.com

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

Siklos 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/07/397/002

EU/1/07/397/003

EU/1/07/397/004

Siklos 1000 mg pilloli 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**

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