

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

F'każ ta' nuqqas ta' rispons (jerġgħu jseħħu 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
Retikuloċiti	< 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 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 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 jinħallu **immedjatament 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 ematoloġika 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. Newtropa 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 newtropa 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. Minħabba 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 incidental ta' nuqqas ta' acidu foliku u vitamina B<sub>12</sub>. L-għoti profilattiku ta' acidu 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 minħabba 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 siguri u monitoraġġ

Pazjenti u/jew ġenituri jew il-persuna legalment responsabbli jridu jkunu jistgħu jsegu 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 twestaq 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-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' żżid 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 treddiġh**

##### 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 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.

##### Treddiġh

Hydroxycarbamide jitneħħa fil-ħalib tal-bniedem. Minħabba r-riskju potenzjali għall-effetti avversi serja fit-trabi, treddiġh 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 reversibbli 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-ħila biex issuq u tħaddem 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 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'newtropenija 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. Titrizzjoni 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 mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu 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 newtropsenja (< 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, melanoniċija, 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> Irukpru ematoloġiku normalment isehħ 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.

#### 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 wieħed 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 oghla għan-newtropsenja 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 rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. 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 għet irrappurtata f'pazjenti li qed jingħataw hydroxycarbamide f' doži ħafna drabi akbar mid-doża terapewtika.

Ugħiġ, 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, għet 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-ġisem/kuljum). Huwa rakkomandat li l-għadd taċ-ċelluli tad-demmi ikunu ssorveljati għal ħafna ġingħat wara doża eċċessiva minħabba 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 Tagħrif farmakodinamiku**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini antineoplastiċi, agenti 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 taċ-ċelluli tal-mingel. HbF tinterferixxi mal-polimerizzazzjoni ta' HbS u b'hekk timpedixxi ċ-ċellula l-hamra tad-demmi milli ssir ċellula tas-sickle, u min-naħa l-oħra tnaqqas il-vaso-okklużjoni u l-omodijalizi. 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 taċ-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-ġenerazzjoni ta' nitric oxide, b'hekk jissuġġerixxi 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 taċ-ċelluli tal-mingel jinkludu tnaqqis fin-newtrofili, żieda fil-kontenut tal-ilma taċ-ċelluli ħomor tad-demmi, deformabilità miżjuda ta' ċelluli tas-sickle, u tibdil fl-adeżjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmi mal-endotelju.

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 taċ-ċelluli tal-mingel, hydroxycarbamide naqqas il-frekwenza ta' episodji vażookklussivi fit-tfal u fil-kbar b'40% sa 80%. L-istess tnaqqis deher fin-numru



ta' visti fl-isptar u fin-numru ta' granet li wiehed idum l-isptar fil-gruppi kkurati. Il-frekwenza annwali tas-sindrome akut tas-sider ukoll naqset b'25 sa 68% taht hydroxycarbamide f'diversi studji. Is-sindrome akut tas-sider hu komplikazzjoni frekwenti tas-sindrome tač-čelluli tal-mingel li jista' jkun fatali u hu kkaratterizzat minn ugiġh fis-sider jew deni jew qtugħ ta' nifs b'infiltrat rečenti jidher fuq X-ray tas-sider.

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

Fl-1 906 pazjenti inkluži fl-istudju ta' koorti ESCORT HU, wara tnax u erbgħa u għoxrin xahar ta' kura b'hydroxycarbamide u meta mqabbel mal-linja baži, giet osservata žieda sinifikanti fil-livell ta' Hb (+1.4 g/dL u 1.5 g/dL) u fil-perčentwal ta' HbF (+14.65% u 15%). B'mod parallel, wara sena ta' kura kien hemm tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' križijiet ta' wgiġh li damu > 48 siegħa (-40% fit-tfal u -50% fl-adulti), episodji ta' ACS (-68% fit-tfal u -57% fl-adulti), u dħul fl-isptar (-44% fit-tfal u -45% fl-adulti) u l-perčentwal ta' pazjenti li jehtiegu 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 prečedentement mingħajr riskju gdid (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 jirčievu hydroxycarbamide (n=104) jew placebo (n=104). Il-kura nġhatat darba kuljum b'20 ± 2.5 mg/kg għal 12-il xahar. Riżultat kliniku kompost relatat ma' SCD (križi ta' wgiġh vażookklussiva, 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' žieda fl-infezzjoni fi tfal b'newtopenja kkaġunata mill-medičina, dan kien rari f'NOHARM u ma varjax mill-kura b'hydroxyurea għall-kura bi placebo.

Fi tmiem il-prova NOHARM, it-tfal ġew irregistrati fil-prova ta' estensjoni NOHARM (John 2020), u ntgħażlu b'mod kawżali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirčievu hydroxycarbamide b'doża standard fissa (medja [± SD], 20±5 mg għal kull kilogramma kuljum) jew biex id-doża ta' hydroxycarbamide tizzied 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 taž-žieda fid-doża (29.5±3.6 mg/kg/d). Wara 18-il xahar, instabet žieda fil-livell ta' Hb (+0.3 g/dL) u fil-% ta' HbF (+8%) fil-grupp taž-žieda fid-doża.

Avvenimenti kliniči avversi ta' kwalunkwe grad kienu aktar frekwenti fil-grupp ta' doża fissa, inkluži l-avvenimenti kollha relatati mač-čelluli sickle (245 kontra 105) u avvenimenti spečifiči: križi ta' wgiġh vażookklussiva (200 kontra 86) u sindrome akut tas-sider jew pulmonite (30 kontra 8). In-numru ta' interventi mediči ewlenin kien inqas ukoll fil-grupp ta' žieda fid-doża minn dak tal-grupp tad-doża fissa, kemm għal trasfużjonijiet (34 kontra 116) kif ukoll għad-dħul fl-isptar (19 kontra 90).

Fi trabi b'SS/Sb0 ta' 9-23 xahar, ġie rrapportat tnaqqis fl-episodji ta' wgiġh (-52%, 177 avveniment kontra 375), dattilite (-80%, 24 kontra 123), sindrome akut tas-sider (8 kontra 27) u dħul 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-registrazzjoni (n=25), kien hemm tnaqqis fil-križijiet vażookklussivi: -42% u dħul fl-isptar: -55%.

Il-proporzjon tal-benefičču 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 baži. 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 baži 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 kważi kompleta hekk kif msejsa f'indikazzjonijiet oħra minbarra s-sindrome taċ-ċelluli tal-mingel.

### Distribuzzjoni

Hydroxycarbamide jinfirx 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 wiehed 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-għoti 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 taht il-kurva. Il-livelli massimi fil-plażma u l-volum apparenti ta' distribuzzjoni relatat mal-piż tal-ġisem kienu jixxiebhu ħafna 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 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

Minhabba 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 ≥60 mL/min, dan jissuġġerixxi 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-demmi 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-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' tossiċità qabel l-użu kliniku, l-aktar effetti komuni nnutati kien jinkludu dipressjoni tal-mudullun tal-ghadam, atrofiya limfojde u tibdiliet deġenerattivi fl-epitelju tal-musrana ż-żghira u l-kbira. Effetti kardjovaskulari u tibdiliet ematoloġiċi ġew osservati f'ċerti speċi. Ukoll, fil-firien, giet 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 bħala karċinoġenu fi speċi differenti.

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

Flixxkun tal-polyethylene (HDPE) ta' densità għolja b'għatu tal-polypropylene li ma' jinfetħx 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 jkun 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**

Addmedica

37 rue de Caumartin

F-75009 Parigi

Franza

Phone: +33 1 72 69 01 86

Fax: +33 1 73 72 94 13

E-mail : question@addmedica.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**

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