



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Siklos® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Siklos®. (RMA version 12/2018).

addmedica

Siklos® 100 mg comprimés pelliculés (hydroxycarbamide)

Brochure d'information destinée aux médecins



En raison du risque potentiel de tératogénicité, les femmes en âge de procréer et leurs partenaires doivent utiliser une **contraception efficace** lors du traitement par Siklos®. En cas de désir d'enfant, le traitement par Siklos® doit être arrêté. En cas d'exposition à l'hydroxycarbamide pendant la grossesse, il convient d'envisager un suivi minutieux. L'allaitement est une contre-indication.

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire Siklos®. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « NOTICE et RCP d'un médicament ».

1. Introduction

Siklos® est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes y compris celle du syndrome thoracique aigu chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique.

La substance active de Siklos®, l'hydroxycarbamide, est un antinéoplasique, plus communément connu sous le nom d'hydroxyurée.

Le traitement par Siklos® doit être instauré par un médecin ayant une bonne expérience de la prise en charge de la drépanocytose.

Ce guide est destiné à l'ensemble des professionnels de santé impliqué dans la prise en charge des patients pour lesquels un traitement par Siklos® doit être débuté.

Un guide à l'usage des patients drépanocytaires traités par Siklos® est également disponible.

Siklos® 100 mg

Comprimé pelliculé **blanc, de forme oblongue**, marqué par **une entaille sur chaque face**.

Chaque demi-comprimé est gravé d'un « H » sur une face.

Chaque comprimé contient 100 mg d'hydroxycarbamide (substance active) et peut être divisé en deux parties égales de 50 mg.

Siklos® 100 mg est présenté en flacon plastique contenant **60 comprimés**.

2. Posologies et adaptation des doses

La dose journalière est à adapter en fonction du **poids corporel**, de la **réponse biologique et clinique du patient**.

- La dose d'initiation est de **15 mg/kg de poids corporel par jour**.
- La dose d'entretien habituelle est comprise entre **15 et 30 mg/kg de poids corporel par jour**.
- Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg de poids corporel par jour peut être justifiée et être administrée sous étroite surveillance hématologique.

La posologie journalière de Siklos® peut être ajustée par palier de 2,5 à 5 mg/kg de poids corporel par jour avec :

- un demi-comprimé de Siklos® 100 mg pour une dose de 50 mg d'hydroxycarbamide
- un comprimé entier de Siklos® 100 mg pour une dose de 100 mg hydroxycarbamide.

Cas particuliers	Posologie recommandée et adaptation
Adultes	15 à 30 mg/kg de poids corporel par jour
Enfants et adolescents (2 à 18 ans)	15 à 30 mg/kg de poids corporel par jour
En cas d'anomalie de la Numération Formule Sanguine	Arrêt du traitement jusqu'à normalisation (habituellement atteinte en 2 semaines) puis reprise à dose réduite et augmentation si nécessaire sous étroite surveillance. Une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être retentée plus de 2 fois.
En cas d'anomalie de la fonction rénale	Si la clairance de la créatinine > 60 ml/min : 15 à 30 mg/kg par jour Si la clairance de la créatinine ≤ 60 ml/min, dose initiale diminuée de 50 %. Une surveillance étroite des paramètres hématologiques est indiquée chez ces patients. Siklos® ne doit pas être administré chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
En cas d'ulcères de jambe	Envisagez une réduction de la dose et/ou un arrêt du traitement (voir « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » dans le RCP).

Siklos® doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avant le petit-déjeuner, avec un verre d'eau ou une très petite quantité d'aliments.

Pour les patients incapables d'avaler les comprimés, il est possible de les désagréger immédiatement avant leur prise, dans une petite cuillère contenant un peu d'eau.

On pourra y ajouter du sirop ou mélanger le tout à de la nourriture pour masquer une éventuelle amertume.

⇒ Dans tous les cas bien informer le patient des **précautions à prendre pour la manipulation des comprimés**.

- Lavage des mains avant et après contact avec les comprimés.
- Lorsque le comprimé de Siklos® est cassé, éviter de toucher la surface de la cassure. La manipulation doit se faire à l'écart de tout aliment. La poudre éventuellement libérée au cours du fractionnement du comprimé doit être essuyée à l'aide d'une lingette jetable à usage unique.

Un avertissement concernant la manipulation des comprimés en raison de la cytotoxicité a été ajouté à la notice et est également mentionné sur l'emballage primaire (flacon).

3. Informations importantes sur les risques associés à l'utilisation de Siklos®

L'hydroxycarbamide est classé parmi les antinéoplasiques. Certains risques associés à Siklos® sont ceux observés pour cette classe pharmaco-thérapeutique.

3.1. Tératogénicité et risques pour la fertilité

Chez la femme en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme :
L'hydroxycarbamide est tératogène chez l'animal. **Une contraception efficace doit être recommandée** aux femmes en âge de procréer lors de l'instauration d'un traitement par Siklos®.

⇒ **La nécessité d'une contraception pendant le traitement doit être bien comprise par les patientes.**

En cas de désir d'enfant du patient ou de la patiente, le traitement doit être arrêté, dans la mesure du possible, 3 à 6 mois avant la grossesse.

Si la patiente est enceinte pendant la prise de Siklos®, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. En raison du nombre limité d'informations disponibles, en cas d'exposition à l'hydroxycarbamide d'une femme enceinte traitée, il convient d'envisager un suivi minutieux incluant des examens cliniques, biologiques et échographiques appropriés.

L'allaitement est une contre-indication.

Fertilité chez l'homme:

La fertilité des hommes peut être affectée pendant le traitement. Des cas très fréquents d'oligospermie et d'azoospermie réversibles ont été observés chez l'homme même si ces anomalies peuvent être également liées à la maladie sous-jacente.

⇒ **Après information du patient, le médecin pourra, avant la mise sous traitement, proposer une cryopréservation du sperme.**

3.2. Toxicité hématologique

La réaction indésirable la plus fréquente de l'hydroxycarbamide est une myélosuppression. Elle s'accompagne le plus souvent d'une neutropénie, une réticulopénie et une macrocytose. C'est la raison pour laquelle une surveillance régulière de la numération formule sanguine est requise lors d'un traitement par Siklos®.

Conduite à tenir en cas de toxicité hématologique :

Une toxicité peut se caractériser par les résultats suivants aux analyses sanguines:

Neutrophiles	$< 2,0 \times 10^9/l$ ($< 2.000/mm^3$)
Plaquettes	$< 80 \times 10^9/l$ ($< 80.000/mm^3$)
Hémoglobine	$< 2,8$ mmol/l ($< 4,5$ g/dl)
Réticulocytes	$< 80 \times 10^9/l$ ($< 80.000/mm^3$) si la concentration en hémoglobine est $< 5,6$ mmol/l (< 9 g/d)

⇒ Si les numérations globulaires atteignent des valeurs traduisant un effet toxique, **le traitement par Siklos® doit être temporairement arrêté jusqu'à la normalisation des numérations sanguines.**

⇒ Une normalisation hématologique apparaît habituellement en deux semaines.

Le traitement peut alors être repris à dose réduite. La dose de Siklos® peut ensuite être à nouveau augmentée sous étroite surveillance hématologique.

⇒ Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être re-tenté plus de deux fois.

3.3. Ulcères de jambe

Les ulcères de jambe sont une complication fréquente de la drépanocytose, mais ont également été rapportés chez les patients traités par hydroxycarbamide.

⇒ Chez les patients présentant un **antécédent ou un ulcère de jambe actif**, Siklos® doit être utilisé avec prudence.

3.4. Toxicité à long terme

L'hydroxycarbamide est supposée être carcinogène pour les différentes espèces. Une leucémie secondaire a été rapportée chez les patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme pour des affections myéloprolifératives. On ignore si cet effet leucémogène est secondaire à l'hydroxycarbamide ou associé à la maladie du patient.

4. Suivi des patients traités par Siklos®

4.1. Le suivi hématologique

La toxicité hématologique de l'hydroxycarbamide impose une surveillance étroite de l'état hématologique du patient.

Les numérations sanguines doivent être réalisées périodiquement :

- **avant l'instauration du traitement**
- **après instauration du traitement :**
 - ✓ toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois,
 - ✓ tous les deux mois pour les patients stables aux doses inférieures à 30 mg/kg. En cas de dose quotidienne d'hydroxycarbamide allant jusqu'à 35 mg/kg (dose exceptionnelle), les bilans hématologiques resteront réalisés toutes les deux semaines.

4.2. Le suivi de la croissance de l'enfant

Le traitement par Siklos® peut modifier la croissance de l'enfant drépanocytaire. Un suivi continu de la croissance des enfants et adolescents traités est recommandé.

4.3. Prise en charge des effets indésirables d'un traitement par Siklos®

Le tableau ci-après reprend les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors d'un traitement par Siklos®. Une évaluation du rapport bénéfice-risque sera réalisée devant l'apparition de toute manifestation indésirable.

Des effets indésirables les plus fréquemment déclarés lors du traitement sont mentionnés sur la page suivante.

Effet indésirable	Fréquence	Conduite à tenir
Myélosuppression y compris neutropénie (< 2,0 x 10 ⁹ /l), réticulopénie (< 80 x 10 ⁹ /l)	Très fréquent (10% en dessous de la dose maximale tolérée (DMT), 50% à DMT)	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt jusqu'à la normalisation des numérations sanguines, puis reprise à doses réduites • Une normalisation hématologique apparaît habituellement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'hydroxycarbamide • Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être retenté plus de deux fois
Vertiges	Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher une complication de la drépanocytose telle qu'anémie ou complication ORL • Discuter l'arrêt du traitement
Sécheresse cutanée	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> • Soins locaux
Erythème, mélanonychie, alopecie	Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter l'imputabilité et l'arrêt du traitement
Fièvre	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> • Doit faire rechercher une infection
Céphalées	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher une complication de la drépanocytose telle qu'anémie ou complication ORL
Ulcères de jambe	Rare	<ul style="list-style-type: none"> • Soins locaux • Prévention par surveillance locale de l'état cutané et éviter les traumatismes locaux • Discuter l'arrêt du traitement
Macrocytose	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Administration d'acide folique en préventif
Oligospermie - azospermie	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager un spermogramme pour une éventuelle cryopréservation du sperme avant mise sous traitement
Réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Discuter l'arrêt du traitement
Thrombopénie (< 80 x 10 ⁹ /l), Anémie (hémoglobine < 4,5 g/dl)	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt jusqu'à la normalisation des numérations sanguines, puis reprise à doses réduites • Un traitement à une dose entraînant une toxicité hématologique ne doit pas être retenté plus de deux fois • Rechercher une infection par parvovirus ou séquestration splénique.
Prise de poids	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> • Peut-être un effet de l'amélioration de l'état général

5. Recherche post-marketing ESCORT-HU

Addmedica a mis en place une étude de cohorte européenne prospective d'observation dans le cadre du plan de gestion des risques pour Siklos® et à la demande de l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency – EMA). Cette étude est en cours depuis janvier 2009 et vise à améliorer les connaissances sur l'hydroxycarbamide dans la population touchée par la drépanocytose, notamment en ce qui concerne les avantages à long terme. L'inclusion des patients a été fermée en juin 2017, mais le suivi des patients enregistrés se poursuit jusqu'en janvier 2019.

6. Informations supplémentaires

Pour toute information supplémentaire concernant Siklos®, n'hésitez pas à contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

ADDMEDICA
37 rue de Caumartin, 75009 Paris, France
Tél: +33 1 72 69 01 86
Fax: +33 1 73 72 94 13
E-mail: siklos@addmedica.com

Pour toute commande supplémentaire de brochures d'information destinées aux médecins et/ou aux patients, vous pouvez également contacter le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

7. Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Siklos® à la division Vigilance de AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur la demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site de l'AFMPS, www.afmps.be. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou par email à l'adresse **adversedrugreactions@fagg-afmps.be**.

Par ailleurs, les effets indésirables peuvent être rapportés à l'adresse **siklos@addmedica.com**