

Drépanocytose

Siklos[®]

hydroxycarbamide

Guide
d'information
destiné au corps
médical

Siklos[®] 100 mg



Comprimés pelliculés sécables
hydroxycarbamide

Siklos[®] 1000 mg



Comprimés pelliculés sécables
hydroxycarbamide

Recommandations
importantes pour
le suivi des patients

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.

Siklos® contient de l'hydroxycarbamide, plus communément connu sous le nom d'hydroxyurée.

Siklos® est soumis à une **prescription initiale hospitalière annuelle** réservée aux **spécialistes** en hématologie, en pédiatrie ou en médecine interne.

Le **renouvellement** de la prescription peut être réalisé par le **médecin traitant** du malade.

Ce guide est destiné à l'ensemble des professionnels de santé impliqué dans la prise en charge des patients.

Un guide destiné aux patients est également disponible, et doit leur être remis **avant de débuter un traitement par Siklos®**.

Siklos® (hydroxycarbamide) existe sous 2 dosages différents : 100 mg et 1000 mg.

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 et peut être divisé en **deux parties égales de 50 mg**.

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

Siklos® 1000 mg



Comprimé pelliculé blanc, **de forme oblongue**, marqué par trois entailles sur chaque face. Chaque quart de comprimé est **gravé d'un « T » sur une face**. Chaque comprimé contient 1000 mg d'hydroxycarbamide et peut être divisé en **quatre parts égales de 250 mg**. Siklos® 1000 mg est présenté en **flacon plastique contenant 30 comprimés**.

ATTENTION

1 | Posologie et adaptation des doses

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

- La dose d'initiation est de **15 mg par kg et par jour**.
- La dose d'entretien habituelle est comprise entre **15 et 30 mg/kg par jour**.
- Dans certains cas exceptionnels, une dose maximale de 35 mg/kg/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/j en utilisant :

- soit le comprimé de Siklos® 100 mg :
 - un demi-comprimé pour une dose de **50 mg** d'hydroxycarbamide,
 - un comprimé entier pour une dose de **100 mg** d'hydroxycarbamide
- soit le comprimé de Siklos® 1000 mg :
 - un quart de comprimé pour une dose de **250 mg** d'hydroxycarbamide,
 - un demi-comprimé pour une dose de **500 mg** d'hydroxycarbamide,
 - trois-quarts de comprimé pour une dose de **750 mg** d'hydroxycarbamide,
 - un comprimé entier pour une dose de **1000 mg** d'hydroxycarbamide.

Exemple : Patient de 24 kg

Initiation à 15 mg/kg/jour soit 360 mg par jour correspond à :

Siklos® 100 mg : 1 comprimé par jour

+

Siklos® 1000 mg : 1 quart de comprimé par jour

OU

Siklos® 100 mg : 3 comprimés + ½ comprimé par jour

Dans le cas d'une prescription simultanée des 2 dosages de Siklos®, s'assurer de la compréhension de cette prescription par le patient, son représentant légal et/ou son entourage afin d'éviter toute confusion.

Cas particuliers	Posologie recommandée et adaptation de dose
Adultes	15 à 30 mg/kg par jour
Enfants et adolescents (2 à 18 ans)	15 à 30 mg/kg par jour
En cas d'anomalie de la Numération Formule Sanguine (voir § 2.2)	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 créatinine > 60 ml/min : 15 à 30 mg/kg par jour Si créatinine ≤ 60 ml/min, dose initiale diminuée de 50 % Si créatinine < 30 ml/min : arrêter le traitement (voir RCP contre-indications)
En cas d'ulcères cutanés	Envisager une réduction de la dose voire un arrêt de traitement (voir RCP précautions d'emploi)

Siklos® se prend en une seule prise quotidienne, de préférence le matin avant le petit-déjeuner.

Pour les patients n'étant pas en mesure 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 manipulation
- Lorsque le comprimé de Siklos® est cassé, éviter de toucher la surface de la cassure. Manipuler les comprimés loin de la nourriture, sur un support type feuille d'essuie-tout qui doit être jeté après la manipulation.

2

Informations importantes sur les risques associés à Siklos®

L'hydroxycarbamide est classé parmi les antinéoplasiques et est utilisé depuis de nombreuses années en hématologie. Certains risques associés à Siklos® sont ceux observés pour cette classe pharmaco-thérapeutique. Le traitement par Siklos® nécessite un suivi clinique étroit avec évaluation régulière de l'état hématologique et des fonctions hépatiques et rénales.

2.1 Tératogénicité et fertilité masculine

✓ Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes

L'hydroxycarbamide est tératogène chez l'animal et pour cela, il doit être évité chez la femme enceinte et il est contre-indiqué chez la femme qui allaite.

Une contraception adaptée doit systématiquement être proposée 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.

Les patients hommes et femmes traités par hydroxycarbamide souhaitant avoir un enfant doivent, dans la mesure du possible, arrêter le traitement 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. Il convient d'envisager un suivi minutieux incluant des examens cliniques, biologiques et échographiques appropriés.

L'allaitement est une contre-indication.

✓ Fertilité masculine

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. Une altération de la fertilité a été observée chez les rats males.

Après information du patient, une cryopréservation du sperme pourra être proposée avant la mise sous traitement.

2.2 Toxicité hématologique

La myélosuppression est l'effet indésirable le plus fréquent avec l'hydroxycarbamide. Elle se manifeste le plus souvent par 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 < 2 000 /mm³
- Plaquettes < 80 000 /mm³
- Hémoglobine < 4,5 g/dl
- Réticulocytes < 80 000 /mm³ si la concentration en hémoglobine est < 9 g/dl

- 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 ré-introduit 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 tenté plus de deux fois.

2.3 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.

2.4 Toxicité à long terme

L'hydroxycarbamide est supposée être carcinogène pour différentes espèces. Quelques cas de leucémies aiguës concomitantes ont été rapportés chez des patients recevant de l'hydroxycarbamide au long cours pour des affections myéloprolifératives ou pour le traitement de la drépanocytose. On ignore si cet effet leucémogène est secondaire à l'hydroxycarbamide ou secondaire à la maladie du patient. Un cancer de la peau a également été rapporté chez les patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme.

3 | Suivi des patients traités par Siklos®

3.1 Suivi hématologique

La toxicité hématologique de l'hydroxycarbamide impose une surveillance étroite de l'état hématologique du patient. Des numérations formules sanguines avec taux de réticulocytes doivent être réalisées périodiquement :

- avant l'instauration du traitement
- après instauration du traitement :
 - toutes les deux semaines les 2 premiers mois,
 - tous les 2 mois pour les patients stables aux doses inférieures à 30 mg/kg/j. En cas de dose quotidienne d'hydroxycarbamide atteignant 35 mg/kg/j (dose exceptionnelle), les bilans hématologiques resteront réalisés toutes les deux semaines.

3.2 Suivi de la croissance chez l'enfant

La drépanocytose peut modifier la croissance staturo-pondérale de l'enfant drépanocytaire. Un suivi continu de la croissance des enfants traités est recommandé.

3.3 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.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré à votre CRPV de rattachement géographique ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. Par ailleurs, tout signalement de risque d'erreur médicamenteuse, d'erreur potentielle ou d'erreur avérée sans effet indésirable, peut être transmis directement au Guichet Erreurs Médicamenteuses.

Effet indésirable	Fréquence	Conduite à tenir
Céphalées	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> Rechercher une complication de la drépanocytose telle qu'anémie ou complication ORL
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
Macrocytose	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> Administration d'acide folique en préventif
Myélosuppression y compris neutropénie ($< 2,0 \times 10^9/l$), réticulopénie ($< 80 \times 10^9/l$),	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 tenté plus de deux fois
Oligospermie, azospermie	Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> Envisager un spermogramme pour une éventuelle cryopréservation du sperme avant mise sous traitement
Prise de poids	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> Peut être un effet de l'amélioration de l'état général
Réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale	Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> Discuter l'arrêt du traitement
Sécheresse cutanée	Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> Soins locaux
Thrombopénie ($< 80 \times 10^9/l$), Anémie (hémoglobine $< 4,5 \text{ g/dl}$) ³	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 tenté plus de deux fois Rechercher une infection par parvovirus ou à une séquestration splénique
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 ou la diminution du traitement
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

4 | Étude de suivi de cohorte ESCORT-HU

Addmedica a mis en place, dans le cadre du plan de gestion des risques de Siklos®, et à la demande des autorités de santé européenne (EMA), une étude européenne prospective de suivi de cohorte. Cette étude est en cours depuis 2009 et vise à améliorer les connaissances sur l'utilisation de l'hydroxycarbamide dans la population drépanocytaire, notamment en termes de bénéfice à long terme. La fin des inclusions a eu lieu le 30 juin 2017, mais un suivi des patients inclus se poursuit jusqu'en janvier 2019.

Pour de plus amples informations, vous pouvez consulter la base publique des médicaments :

Siklos® 100 mg

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66384911>



Siklos® 1000 mg

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66898948>



