RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Siklos 100 mg comprimé pelliculé sécable.
Siklos 1 000 mg comprimé pelliculé sécable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Siklos 100 mg comprimé pelliculé sécable
Chaque comprimé contient 100 mg d'hydroxycarbamide.

Siklos 1 000 mg comprimé pelliculé sécable
Chaque comprimé contient 1 000 mg d'hydroxycarbamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Siklos 100 mg comprimé pelliculé sécable
Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, marqué par une entaille sur chaque face.
Le comprimé peut être divisé en deux parties égales. Chaque demi-comprimé est gravé d'un « H » sur une face.

Siklos 1 000 mg comprimé pelliculé sécable
Comprimé pelliculé blanc, de forme oblongue, marqué par trois entailles sur chaque face.
Le comprimé peut être divisé en quatre parties égales. Chaque quart de comprimé est gravé d'un « T » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Siklos doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de drépanocytose.

Posologie

Adulte, adolescent et enfant de plus de 2 ans
La posologie doit être basée sur le poids corporel du patient.
La dose initiale d'hydroxycarbamide est de 15 mg/kg et la dose habituelle est comprise entre 15 et 30 mg/kg par jour.
La dose de Siklos doit être maintenue aussi longtemps que le patient présente une réponse, clinique ou hématologique, au traitement (par ex. augmentation de l'hémoglobine F (HbF), du volume globulaire moyen (VGM), diminution de la numération des neutrophiles).
En cas de non-réponse (réapparition des crises ou absence de réduction de la fréquence des crises), la dose quotidienne peut être augmentée par palier de 2,5 à 5 mg/kg par jour en utilisant la formulation la mieux adaptée.
Dans des circonstances exceptionnelles, une dose maximale de 35 mg/kg par jour peut être justifiée sous étroite surveillance hématologique (voir rubrique 4.4).

Si le patient ne présente pas de réponse à la dose maximale d'hydroxycarbamide (35 mg/kg/jour) reçue pendant trois à six mois, un arrêt définitif du traitement par Siklos devrait être envisagé.

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 réintroduit 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.

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

Neutrophiles	< 1 500/mm^3
Plaquettes	< 80 000/mm^3
Hémoglobine	< 4,5 g/dL
Réticulocytes	< 80 000/mm^3 si la concentration en hémoglobine est < 9 g/dL

Il existe des données sur le traitement continu à long terme par hydroxycarbamide chez des enfants et des adolescents atteints de drépanocytose ; la durée du suivi était de 12 ans chez les enfants et les adolescents et, de plus de 13 ans chez l'adulte. Actuellement, on ignore pendant combien de temps il faut traiter les patients par Siklos. La durée du traitement est sous la responsabilité du médecin prescripteur et doit reposer sur l'état clinique et hématologique de chaque patient.

Populations spéciales

Enfants de moins de 2 ans
La sécurité et l'efficacité de l'hydroxycarbamide chez les enfants de la naissance à 2 ans n'ont pas encore été établies. Des données limitées suggèrent que 20 mg/kg/jour réduisent les épisodes douloureux et sont sans danger chez les enfants de moins de 2 ans, mais la sécurité d'un traitement à long terme reste a établir. Par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance rénale
Comme l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination, une réduction de la dose de Siklos doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une clairance de la créatinine ≤ 60 mL/min, la dose initiale de Siklos doit être diminuée de 50 %. Une étroite surveillance hématologique est conseillée chez ces patients. Siklos ne doit pas être administré chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Il n'existe aucune donnée justifiant le recours à des ajustements posologiques spécifiques chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Une étroite surveillance hématologique est néanmoins conseillée chez ces patients. Pour des raisons de sécurité, Siklos est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Mode d'administration

En fonction de la dose individuelle prescrite, le comprimé entier ou la moitié ou le quart de comprimé doit être pris une fois par jour, de préférence le matin avant le petit-déjeuner, si nécessaire avec un verre d'eau ou une très petite quantité d'aliments.

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du médicament.

Insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Signes toxiques de myélosuppression décrits dans la rubrique 4.2.

Allaitement (voir rubrique 4.6.).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression
Le traitement par Siklos nécessite une étroite surveillance clinique. L'état hématologique du patient ainsi que les fonctions rénale et hépatique doivent être évaluées avant le traitement et régulièrement pendant le traitement. Pendant le traitement par Siklos, les numérations sanguines doivent être réalisées une fois par mois au début du traitement (par exemple pendant les deux premiers mois) et en cas de dose quotidienne d'hydroxycarbamide allant jusqu'à 35 mg/kg de poids corporel. Les patients stables aux plus faibles doses doivent être surveillés tous les 2 mois.

Le traitement par Siklos doit être arrêté en cas d'effet myélosuppressif marqué. Une neutropénie est généralement la première et la plus fréquente de ces manifestations hématologiques. Une thrombopénie et une anémie sont moins fréquentes et sont rarement observées en l'absence de neutropénie antérieure. La récupération de la myélosuppression est habituellement rapide en cas d'interruption du traitement. Le traitement par Siklos peut ensuite être réintroduit à une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale et hépatique
Siklos doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.2).
Siklos doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée en raison de données encore peu nombreuses dans ces populations (voir rubrique 4.2).

Ulcères de jambe et vascularites cutanées toxiques
Chez les patients présentant des ulcères de jambe, Siklos doit être utilisé avec prudence. Les ulcères de jambe sont une complication fréquente de la drépanocytose, mais ont également été rapportés chez les patients traités par hydroxycarbamide. Des vascularites cutanées toxiques, y compris ulcérations et gangrène d'origine vascularitique, sont apparues chez des patients atteints d'affections myéloprolifératives au cours de leur traitement par hydroxycarbamide. Ces vascularites toxiques ont été rapportées le plus souvent chez des patients ayant bénéficié d'un traitement par interféron dans le passé ou en cours de traitement par ce médicament .Comme des conséquences cliniques potentiellement sévères des ulcères ayant pour origine une vascularite cutanée ont été rapportées chez les patients atteints d'une affection myéloproliférative, le traitement par hydroxycarbamide doit être arrêté et/ou sa dose réduite si des ulcères secondaires à une vascularite cutanée se développent. Dans de rares cas, les ulcères sont dus à une vascularite leucocytoclastique.

Déficience en cellules souches limbiques
Des cas de déficience en cellules souches limbiques ont été rapportés lors du traitement par hydroxycarbamide. Dans certains cas, la déficience en cellules souches limbiques s'est améliorée après l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes et symptômes (vision réduite/altérée, photophobie, rougeur et douleur) doivent être envoyés vers un ophtalmologue. Si la déficience en cellules souches limbiques est confirmée, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Macrocytose
L'hydroxycarbamide entraîne une macrocytose, qui peut masquer le développement fortuit d'un déficit en acide folique et en vitamine B_{12}. Une administration prophylactique d'acide folique est recommandée.

Carcinogénicité
L'hydroxycarbamide est incontestablement génotoxique sur une large gamme de systèmes testés. L'hydroxycarbamide est supposé 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. Un cancer de la peau a également été rapporté chez les patients recevant de l'hydroxycarbamide à long terme.

Administration et surveillance
Les patients et/ou les parents ou la personne légalement responsable doivent être capables de suivre les instructions relatives à l'administration de ce médicament, à la surveillance et aux soins.

4.5 Interactions avec d’autres médicaments et autres formes d’interactions

Aucune étude d'interaction particulière n'a été réalisée avec l'hydroxycarbamide.

Une hépatotoxicité et une pancréatite potentiellement fatales ainsi qu'une neuropathie périphérique sévère ont été rapportées chez des patients infectés par le virus VIH ayant reçu de l'hydroxycarbamide en association avec des antirétroviraux de première génération, en particulier la didanosine associée à la stavudine. Les patients traités par hydroxycarbamide en association avec la didanosine, la stavudine et de l'indinavir ont présenté une diminution médiane des cellules CD4 d'environ 100/mm^3.

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec d'autres médicaments myélosuppresseurs ou une radiothérapie peut majorer la dépression médullaire, les troubles gastro-intestinaux ou la mucite. Un érythème secondaire à une radiothérapie peut être aggravé par l'hydroxycarbamide.

L'utilisation concomitante d'hydroxycarbamide avec un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication du virus vaccinal et/ou augmenter la réaction indésirable au virus vaccinal car les mécanismes de défense normaux peuvent être supprimés par le traitement par hydroxycarbamide. Une vaccination avec un vaccin vivant chez un patient traité par hydroxycarbamide peut entraîner des infections sévères. En général, la réponse vaccinale du patient en terme d'anticorps développés peut être diminuée. Le traitement par Siklos et l'immunisation concomitante aux vaccins à virus vivant ne doivent être réalisés que si les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques potentiels.

Interférence avec les systèmes de surveillance continue du glucose
L'hydroxycarbamide peut faussement élever les résultats de glucose du capteur de certains systèmes de surveillance continue de la glycémie et peut entraîner une hypoglycémie si l'on se fie aux résultats de glucose du capteur pour doser l'insuline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d’avoir des enfants/Contraception chez les hommes et les femmes.
Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu’il est déconseillé d’être enceinte pendant le traitement par hydroxycarbamide et qu’il faut prévenir immédiatement le médecin traitant en cas de survenue d’une grossesse.
L'utilisation d'une contraception efficace est fortement recommandée chez les femmes en âge de procréer.
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. Le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas en tenant compte du risque du traitement par hydroxycarbamide par rapport au passage à un programme de transfusions sanguines.

Grossesse
Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3). Les patientes traitées par hydroxycarbamide doivent être informées des risques pour le fœtus.
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l’hydroxycarbamide chez la femme enceinte. Siklos n’est pas recommandé pendant la grossesse.

La patiente doit être informée qu’elle doit immédiatement contacter un médecin en cas de suspicion de grossesse.

Allaitement
L'hydroxycarbamide est excrété dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables sévères pour le nourrisson, l'allaitement doit être arrêté pendant la prise de Siklos.

Fertilité
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 (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Siklos a une influence mineure sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire et de ne pas utiliser de machines s'ils ressentent des vertiges lorsqu'ils prennent Siklos.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de tolérance de l'hydroxycarbamide dans la drépanocytose a été établi à partir d'essais cliniques et a été confirmé par des études de cohorte à long terme ayant inclus jusqu'à 1 903 adultes et enfants de plus de 2 ans.
La réaction indésirable la plus fréquente est une myélosuppression s'accompagnant d'une neutropénie comme manifestation la plus courante. La myélosuppression est un effet toxique dose-limitant de l'hydroxycarbamide. Lorsque la dose maximale tolérée n'est pas atteinte, une myélotoxicité transitoire apparaît chez moins de 10 % des patients, alors qu'à la dose maximale tolérée, plus de 50 % des patients peuvent présenter une myélosuppression réversible. Ces réactions indésirables sont attendues en raison de la pharmacologie de l'hydroxycarbamide. Un ajustement posologique progressif peut permettre de diminuer ces effets (voir rubrique 4.2).

Les données cliniques obtenues chez les patients atteints de drépanocytose n'ont pas révélé de réactions indésirables de l'hydroxycarbamide sur les fonctions hépatique et rénale.

Tableau récapitulatif des effets indésirables
Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous en fonction du système organique atteint et de la fréquence absolue. Les fréquences sont définies en termes de très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité :

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées :	
Fréquence indéterminée :	Leucémie et cancers de la peau chez les patients âgés
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Très fréquent *:*	Myélosuppression [1] y compris neutropénie (< 1,5 x 10^9/L), réticulopénie (< 80 x 10^9/L), macrocytose[2]
Fréquent :	Thrombopénie (< 80 x 10^9/L), anémie (hémoglobine < 4,5 g/dL)[3]
Affections du système nerveux :	
Fréquent :	Céphalées
Peu fréquent :	Vertiges
Affections oculaires :	
Fréquence indéterminée :	Déficience en cellules souches limbiques
Affections vasculaires :	
Fréquence indéterminée :	Hémorragies
Affections gastro-intestinales :	
Peu fréquent :	*Nausées*
Fréquence indéterminée :	*Troubles gastro-intestinaux, vomissements, ulcère gastro-intestinal, hypomagnésémie sévère*
Affections hépatobiliaires :	
Rare :	Elévation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Fréquent :	Réactions cutanées (par exemple pigmentation buccale, unguéale et cutanée) et mucite buccale.
Peu fréquent :	Erythème, mélanonychie, alopécie
Rare :	Ulcères de jambe
Très rare :	Lupus érythémateux cutané et systémique
Fréquence indéterminée :	Sécheresse cutanée
Affections des organes de reproduction et du sein :	
Très fréquent :	Oligospermie, azoospermie[4]
Fréquence indéterminée :	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Fréquence indéterminée :	Fièvre
Investigations :	
Fréquence indéterminée :	Prise de poids[5]

[1] Une normalisation hématologique apparaît habituellement dans les deux semaines qui suivent l'arrêt de l'hydroxycarbamide.
[2] La macrocytose provoquée par l'hydroxycarbamide ne dépend pas de la vitamine B_{12} ou de l'acide folique.
[3] Principalement due à une infection par Parvovirus, à une séquestration splénique ou hépatique ou à une insuffisance rénale.
[4] L'oligospermie et l'azoospermie sont en général réversibles, mais doivent être prises en compte en cas de désir de paternité (voir rubrique 5.3). Ces affections sont également liées à la maladie sous-jacente.
[5] Qui peuvent être une conséquence de l'amélioration de l'état général.

Population pédiatrique
La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants sont généralement similaires à ceux des adultes. Les données de pharmacovigilance d'une étude observationnelle avec Siklos® (Escort HU) sur un grand nombre de patients (n = 1 906) atteints de drépanocytose montrent que les patients âgés de 2 à 10 ans présentaient un risque plus élevé de neutropénie et un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'alopécie, de céphalées et d'anémie. Les patients âgés de 10 à 18 ans présentaient un risque plus faible de sécheresse cutanée, d'ulcère cutané, d'alopécie, de prise de poids et d'anémie par rapport aux patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une toxicité aiguë muco-cutanée a été rapportée chez les patients traités par hydroxycarbamide à des doses plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique. Des douleurs, un érythème violacé, un œdème des paumes et des plantes de pied suivi d'une desquamation des mains et des pieds, une hyperpigmentation généralisée sévère de la peau et une stomatite ont été observés.

Chez les patients atteints de drépanocytose, une myélosuppression sévère a été rapportée dans des cas isolés de surdosage en hydroxycarbamide administrée entre 2 et 10 fois la dose prescrite (jusqu'à 8,57 fois la dose maximale recommandée de 35 mg/kg/jour). Il est recommandé de surveiller les numérations sanguines pendant plusieurs semaines après le surdosage car la récupération peut être retardée.

Le traitement du surdosage repose sur un lavage gastrique suivi d'un traitement symptomatique et d'un contrôle de la fonction médullaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique, Autres antinéoplasiques, Code ATC : L01XX05.

Mécanisme d'action
Tous les mécanismes d'action de l'hydroxycarbamide ne sont pas parfaitement compris. Un des mécanismes d'action est l'augmentation des concentrations d'hémoglobine fœtale (HbF) chez les patients atteints de drépanocytose. L'hémoglobine fœtale (HbF) interfère avec la polymérisation de l'HbS et empêche ainsi la falciformation du globule rouge, ce qui diminue alors la vaso-occlusion et l'hémolyse. Dans toutes les études cliniques, il existait, après traitement par hydroxycarbamide, une augmentation significative de l'HbF par rapport à la valeur initiale. L'élévation de HbF augmente également la survie des globules rouges et le taux d'hémoglobine totale et réduit ainsi l'anémie chez ces patients.

Il a été montré que l'hydroxycarbamide s'accompagnait de la formation de monoxyde d'azote. Ceci suggère que le monoxyde d'azote stimule la production de guanosine monophosphatase cyclique (GMPc) qui active alors une protéine kinase et augmente la production d'HbF. Parmi les autres effets pharmacologiques de l'hydroxycarbamide susceptibles de contribuer à ses effets bénéfiques dans la drépanocytose, on compte une diminution des neutrophiles, une augmentation de la teneur en eau des hématies, une augmentation de la déformabilité des drépanocytes et une altération de l'adhésion des globules rouges à l'endothélium.

En outre, l'hydroxycarbamide entraîne une inhibition immédiate de la synthèse de l'ADN en agissant en tant qu'inhibiteur de la ribonucléotide réductase, sans interférer avec la synthèse de l'acide ribonucléique ou celle des protéines.

Effets pharmacodynamiques
Outre la corrélation inconstante entre la réduction de la fréquence des crises et l'augmentation de l'HbF, l'effet cytoréducteur de l'hydroxycarbamide, en particulier la diminution des neutrophiles, représentait le facteur ayant la plus forte corrélation avec la réduction de la fréquence des crises.

Efficacité et sécurité cliniques
Dans presque toutes les études cliniques portant sur la drépanocytose, l'hydroxycarbamide a réduit de 40 à 80 % la fréquence des épisodes vaso-occlusifs chez l'enfant et l'adulte. La même diminution a été observée pour le nombre d'admissions à l'hôpital et le nombre de jours d'hospitalisation dans les groupes traités. La fréquence annuelle des syndromes thoraciques aigus a également été réduite de 25 à 68 % sous hydroxycarbamide dans plusieurs études. Dans la drépanocytose, le syndrome thoracique aigu est une complication fréquente qui menace le pronostic vital et qui se caractérise par une douleur thoracique ou une fièvre ou une dyspnée qui s'accompagne d'un infiltrat récent sur les radiographies du thorax.
Un bénéfice clinique prolongé a été démontré chez les patients restant sous traitement par hydroxycarbamide pendant plus de 8 ans.

Chez 1 906 patients inclus dans l'étude de cohorte ESCORT HU, une augmentation significative du taux d'Hb (+1,4 g/dL et 1,5 g/dL) et du pourcentage d'HbF (+14,65 % et 15 %) ont été observées après douze et vingt-quatre mois de traitement par hydroxycarbamide par rapport aux valeurs initiales. Parallèlement, après un an de traitement, il existait une réduction significative du nombre de crises douloureuses d'une durée supérieure à 48 heures (-40 % chez les enfants et -50 % chez les adultes), des épisodes de syndrome thoracique aigu (-68 % chez les enfants et -57 % chez les adultes) et des hospitalisations (-44 % chez les enfants et -45 % chez les adultes) et le pourcentage de patients nécessitant une transfusion sanguine a diminué de 50 %. Dans l'étude ESCORT-HU, le profil de tolérance de l'hydroxycarbamide observé chez les adultes et les enfants correspondait aux données publiées précédemment et ne présentait aucun nouveau risque (Montalembert 2021).

Population pédiatrique
Dans l'essai NOHARM (Opoka 2017), des enfants ayant un âge moyen de 2,2 ans (de 1 à 3,99 ans) ont été randomisés de manière à recevoir soit l'hydroxycarbamide (n = 104) soit un placebo (n = 104). Le traitement a été administré une fois par jour à raison de 20 ± 2,5 mg/kg pendant 12 mois. Le critère composite clinique lié à la drépanocytose (regroupant crise douloureuse vaso-occlusive, dactylite, syndrome thoracique aigu, séquestration splénique ou transfusion sanguine) était moins fréquent avec l'hydroxycarbamide (45 %) qu'avec le placebo (69 %, p = 0,001). Le risque d'augmentation des infections chez les enfants atteints de neutropénie d'origine médicamenteuse était rare dans l'étude NOHARM et ne présentait pas de différence entre le traitement par hydroxycarbamide ou placebo.

À la fin de l'essai NOHARM, des enfants ont été recrutés dans l'essai d'extension NOHARM (John 2020) et répartis par randomisation dans des proportions de 1:1 pour recevoir l'hydroxycarbamide soit à une dose standard fixe (moyenne [± écart-type], 20 ± 5 mg par kilogramme par jour), soit en escalade de dose jusqu'à la dose maximale tolérée. 187 enfants ont été répartis par randomisation : 94 (âge 4,6 ± 1,0) dans le groupe à dose fixe (19,2 ± 1,8 mg/kg/j) et 93 (âge 4,8 ± 0,9) dans le groupe avec escalade de dose (29,5 ± 3,6 mg/kg/j). Après 18 mois, une augmentation du taux d'Hb (+0,3 g/dL) et du % d'HbF (+8 %) a été constatée dans le groupe avec escalade de dose.
Les événements indésirables cliniques de tout grade étaient plus fréquents dans le groupe à dose fixe, y compris tous les événements liés à la drépanocytose (245 vs. 105) et les événements spécifiques : crise douloureuse vaso-occlusive (200 vs. 86) et syndrome thoracique aigu ou pneumonie (30 vs. 8). Le nombre d'interventions médicales majeures était également plus faible dans le groupe avec escalade de dose que dans le groupe à dose fixe, tant pour les transfusions (34 vs. 116) que pour les hospitalisations (19 vs. 90).

Chez des jeunes enfants atteints de drépanocytose SS/Sb0, âgés de 9 à 23 mois, une diminution des épisodes douloureux (-52 %, 177 vs. 375 événements), de dactylites (-80 %, 24 vs. 123), de syndrome thoracique aigu (8 vs. 27) et d'hospitalisations (-28 %, 232 vs. 324) a été rapportée respectivement avec l'hydroxycarbamide (n = 96) par rapport au placebo (n = 97) dans l'étude randomisée contrôlée Baby Hug. Chez 25 patients traités pendant 1 an dans l'étude non contrôlée ESCORT HU, il a été observé, une réduction des crises vaso-occlusives (-42 %) et des hospitalisations (-55 %) par rapport à l'année précédant l'inclusion (n = 25).
Le rapport bénéfice/risque et la tolérance à long terme restent à établir dans cette population.

Dans l'étude de cohorte non contrôlée ESCORT HU, un sous-ensemble de 27 patients pédiatriques atteints d'anémie chronique sévère avec des taux d'hémoglobine initiaux inférieurs à 7 g/dL ont été traités par Siklos pendant 12 mois. Parmi ceux-ci, seulement 6 patients (22 %) avaient des taux inférieurs à 7 g/dL 12 mois après le début du traitement. Bien qu'une majorité de patients (56 %) ait présenté une augmentation égale ou supérieure à 1 g/dL par rapport à la valeur initiale, en raison d'une proportion importante de données manquantes, d'une régression vers la moyenne et d'un effet des transfusions qui ne pouvait être exclu, aucune conclusion robuste sur l'efficacité ne peut être faite à partir de cette étude non contrôlée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale à une dose de 20 mg/kg, l'hydroxycarbamide est rapidement absorbé et atteint des pics de concentration plasmatiques de 30 mg/L environ respectivement après 0,75 h et 1,2 h chez les enfants et les adultes atteints de drépanocytose. L'exposition totale jusqu'à 24 h après l'administration est de 124 mg.h/L chez les enfants et les adolescents et de 135 mg.h/L chez les adultes. La biodisponibilité orale de l'hydroxycarbamide est quasi-totale d'après des analyses effectuées dans des indications autres que la drépanocytose.

Distribution
L'hydroxycarbamide se distribue rapidement dans l'organisme humain, passe dans le liquide céphalo-rachidien, apparaît dans le liquide péritonéal et les ascites et se concentre dans les leucocytes et les hématies. Le volume de distribution estimé de l'hydroxycarbamide se rapproche du volume du compartiment hydrique corporel total. Le volume de distribution à l'état d'équilibre, après ajustement en fonction de la biodisponibilité, est de 0,57 L/kg chez les patients atteints de drépanocytose (soit approximativement 72 L chez l'enfant et 90 L chez l'adulte). L'importance de la liaison de l'hydroxycarbamide aux protéines est inconnue.

Biotransformation
Les voies de biotransformation ainsi que les métabolites ne sont pas totalement identifiés. L'urée représente un métabolite de l'hydroxycarbamide. L'hydroxycarbamide à 30, 100 et 300 µM n'est pas métabolisé in vitro par le cytochrome P450s des microsomes hépatiques humains. Aux concentrations comprises entre 10 et 300 µM, l'hydroxycarbamide ne stimule pas l'activité ATPase in vitro de la glycoprotéine P recombinante humaine (GPP), ce qui indique que l'hydroxycarbamide n'est pas un substrat de la GPP.
Aucune interaction n'est donc attendue en cas d'administration concomitante avec des substances qui sont des substrats des cytochromes P450 ou de la glycoprotéine P.

Elimination
Une étude d''administration répétée menée chez des adultes atteints de drépanocytose a permis de détecter environ 60 % de la dose d'hydroxycarbamide dans les urines à l'état d'équilibre. Chez l'adulte, la clairance totale ajustée en fonction de la biodisponibilité était de 9,89 L/h (0,16 L/h/kg) dont respectivement 5,64 et 4,25 L/h pour la clairance rénale et non-rénale. Chez l'enfant, la valeur correspondante de la clairance était de 7,25 L/h (0,20 L/h/kg) avec des valeurs égales à 2,91 et 4,34 L/h pour les voies rénale et non rénale.
Chez les adultes atteints de drépanocytose, l'excrétion urinaire moyenne cumulée de l'hydroxycarbamide représentait, après 8 heures, 62 % de la dose administrée et était supérieure à celle de patients atteints de cancer (35 – 40 %). Chez les patients atteints de drépanocytose, l'hydroxycarbamide avait une demi-vie d'élimination d'environ six à sept heures, ce qui est supérieure aux demi-vies rapportées dans d'autres indications.

Patients âgés, sexe et race
Aucune information n'est disponible sur les différences pharmacocinétiques dues à l'âge (sauf pour les enfants), le sexe et la race.

Patients pédiatriques
Chez les enfants et adultes atteints de drépanocytose, l'exposition systémique à l'hydroxycarbamide à l'état d'équilibre était similaire d'après les moyennes des aires sous la courbe temps-concentration. Les concentrations plasmatiques maximales et le volume de distribution apparent en fonction du poids corporel étaient comparables entre les groupes d'âge différent. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale et le pourcentage de la dose excrétée dans les urines étaient augmentés chez les enfants par rapport aux adultes.
Chez les enfants, la demi-vie était légèrement plus longue et la clairance totale en fonction du poids corporel légèrement plus élevée que chez les adultes (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Comme l'excrétion rénale est une voie d'élimination, il faut envisager une diminution de la dose de Siklos chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Une étude ouverte portant sur une administration unique d'hydroxycarbamide chez des patients adultes atteints de drépanocytose (*Yan JH et al, 2005*) a évalué l'influence de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de l'hydroxycarbamide. Des patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ClCr > 80 mL/min), une insuffisance rénale légère (ClCr 60 - 80 mL/min), modérée (ClCr 30 - < 60 mL/min) ou sévère (< 30 mL/min) ont reçu une administration unique d'hydroxycarbamide, à une dose de 15 mg/kg de poids corporel en utilisant des gélules de 200 mg, 300 mg ou 400 mg. Chez les patients ayant une ClCr inférieure à 60 mL/min ou ceux présentant une néphropathie au stade terminal, l'exposition moyenne à l'hydroxycarbamide était supérieure de 64 % environ à celle des patients présentant une fonction rénale normale. Une autre étude a montré que les patients présentant une ClCr < 60 mL/min avaient une surface sous la courbe supérieure d'environ 51 % à celle des patients ayant une ClCr ≥ 60 mL/min. Ceci suggère qu'une réduction de 50 % de la dose d'hydroxycarbamide peut se révéler appropriée chez les patients ayant une ClCr ≤ 60 mL/min. Une hémodialyse a réduit de 33 % l'exposition à l'hydroxycarbamide (voir rubriques 4.2 et 4.4).
Une étroite surveillance des paramètres hématologiques est recommandée chez ces patients.

Insuffisance hépatique
Il n'existe aucune donnée justifiant des recommandations spécifiques d'ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Néanmoins, pour des raisons de sécurité, Siklos est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Une étroite surveillance des paramètres hématologiques est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études de toxicité préclinique, les effets les plus fréquemment constatés étaient une dépression médullaire, une atrophie lymphoïde et des lésions dégénératives de l'épithélium du colon et de l'intestin grêle. Des effets cardiovasculaires et des anomalies hématologiques ont été observés chez certaines espèces. Chez le rat, il est également apparu une atrophie testiculaire accompagnée d'une diminution de la spermatogenèse alors qu'une azoospermie réversible a été notée chez le chien.

L'hydroxycarbamide est incontestablement génotoxique sur une large gamme de tests.
Même si des études conventionnelles à long terme destinées à évaluer le potentiel carcinogène de l'hydroxycarbamide n'ont pas été réalisées, l'hydroxycarbamide est supposé être carcinogène pour différentes espèces.

L'hydroxycarbamide traverse la barrière placentaire et s'est révélé avoir un puissant effet tératogène et embryotoxique dans une grande variété de modèles animaux à des doses inférieures ou égales à la dose thérapeutique humaine. La tératogénicité se caractérisait par une ossification partielle des os crâniens, une absence d'orbites, une hydrocéphalie, des sternèbres bipartites, une absence de vertèbres lombaires. L'embryotoxicité se caractérisait par une diminution de la viabilité fœtale, une réduction de la taille de la portée vivante et un retard de développement.

L'hydroxycarbamide administré à des rats mâles à une dose de 60 mg/kg de poids corporel par jour (environ le double de la dose maximale recommandée chez l'homme) a entraîné une atrophie testiculaire, une diminution de la spermatogenèse et une réduction significative de leur capacité de fécondation.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Stéaryl fumarate de sodium
Cellulose microcristalline silicifiée
Méthacrylate de butyle copolymère basique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Les fractions de comprimés non utilisées doivent être replacées dans le flacon et utilisées dans les 3 mois qui suivent.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (HDPE) avec une fermeture de sécurité enfant en polypropylène avec dessicant.

Siklos 100 mg comprimé pelliculé sécable
Boîte de 60, 90 ou 120 comprimés.
Certaines présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Siklos 1 000 mg comprimé pelliculé sécable
Boîte de 30 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Siklos est un médicament qui doit être manipulé avec prudence. Les personnes ne prenant pas Siklos et en particulier les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec l'hydroxycarbamide. Toute personne manipulant Siklos doit se laver les mains avant et après avoir manipulé les comprimés.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
Si la dose prescrite nécessite de fractionner le comprimé en deux ou en quatre, ceci 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.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

THERAVIA
16 Rue Montrosier
92200 Neuilly-sur-Seine
France
Téléphone : +33 (0)1 72 69 01 86
Télécopie : +33 (0)1 73 72 94 13
E-mail : question@theravia.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Siklos 100 mg comprimé pelliculé sécable
EU/1/07/397/002
EU/1/07/397/003
EU/1/07/397/004

Siklos 1 000 mg comprimé pelliculé sécable
EU/1/07/397/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29/06/2007
Date de dernier renouvellement : 24/04/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu.