

SHIRE France
88, rue du Dôme
92514 Boulogne cedex

23 janvier 2013

Réf : EU/1/04/295/001 – S/048 - FR

Information importante de Pharmacovigilance relative à la survenue d'effets indésirables graves cardiovasculaires associée au traitement par chlorhydrate d'anagrélide (Xagrid® 0,5 mg, gélule)

Madame, Monsieur,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), les laboratoires Shire, souhaitent vous informer de la survenue d'effets indésirables graves cardiovasculaires chez des patients présentant une thrombocytémie essentielle (TE), quels que soient leurs antécédents médicaux ou leur condition médicale associée au traitement par chlorhydrate d'anagrélide (Xagrid® 0,5 mg, gélule), et vous rappeler que l'anagrélide est indiqué en traitement de deuxième intention chez les patients à risque atteints de TE.

Résumé

A la suite d'une analyse de tous les événements cardiaques rapportés chez des patients âgés de moins de 50 ans traités par l'anagrélide, la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », section « Cardiovasculaire » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Xagrid a été renforcée.

Une mention indiquant que des effets indésirables graves cardiovasculaires peuvent survenir chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires préalables à l'initiation du traitement étaient normaux a été ajoutée.

L'ajout de cette mention au RCP de Xagrid ne modifie pas le rapport bénéfice/risque actuel de l'anagrélide dans le contexte de son indication thérapeutique en traitement de deuxième ligne chez les patients à risque atteints de TE.

Informations supplémentaires sur le risque

Dans le cadre de la surveillance continue, Shire a réalisé récemment une analyse de tous les événements indésirables cardiaques rapportés chez des patients âgés de moins de 50 ans

traités par l'anagrélide. Des effets indésirables graves cardiovasculaires sont survenus chez ces patients jeunes pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque, les examens cardiovasculaires préalables à l'initiation du traitement étaient normaux et le syndrome myéloprolifératif était contrôlé.

Les résultats de cette analyse ont conduit à renforcer la mise en garde concernant le risque cardiovasculaire dans la rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » du RCP européen.

Dans cette même rubrique du RCP européen, la liste des effets indésirables cardiovasculaires graves a été étendue pour inclure les cas de cardiomyopathie et d'arythmies, et afin qu'elle soit cohérente avec le résumé tabulé des effets indésirables (présenté en rubrique 4.8). Les modifications sont présentées ci-dessous en caractères rouges soulignés.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cardiovasculaire

Des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de cardiomyopathie, cardiomégalie, insuffisance cardiaque congestive et arythmies ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

L'anagrélide doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit leur âge. De plus, des effets indésirables cardiovasculaires graves sont également survenus chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires à l'initiation du traitement étaient normaux.

L'anagrélide ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu du traitement est supérieur aux risques encourus.

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et, en raison de ses effets inotropes positifs, un examen cardiovasculaire préalable au traitement (comprenant notamment échocardiographie et électrocardiogramme) est recommandé. Il conviendra de surveiller, pendant le traitement des patients, l'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires susceptibles de nécessiter des examens cardiovasculaires approfondis.

Recommandations pour les professionnels de santé

Il est rappelé aux professionnels de santé qu'il convient de surveiller avant et pendant le traitement la survenue de signes cardiovasculaires pouvant nécessiter des examens cardiovasculaires. Cette surveillance a pour but de détecter les éventuels effets cardiovasculaires et d'instaurer un traitement approprié chez le patient.

Xagrid est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocythémie essentielle (TE), présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel. Un patient à risque de thrombocythémie essentielle est défini par un ou plusieurs des critères suivants :

- > 60 ans d'âge ou
- numération plaquettaire > 1 000 x 10⁹/l ou
- antécédents thrombo-hémorragiques.

Déclaration des effets indésirables

Tous les effets indésirables constatés chez vos patients traités par l'anagrélide doivent être signalés. Lors de la déclaration, veuillez donner le plus d'informations possible, notamment sur les antécédents médicaux, les éventuels traitements concomitants, la date d'apparition de l'événement indésirable et les dates de traitement.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.fr ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

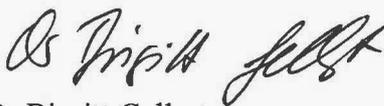
Pour toutes questions ou pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de Xagrid, veuillez contacter le service Information médicale de Shire :

Tél. : +33 (0)1 46 10 90 00. E-mail : kkeddad@shire.com

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Shire Pharmaceutical Contracts Limited
Hampshire International Business Park
Chineham, Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
United Kingdom.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de notre considération distinguée,



Dr Birgitt Gellert
Vice-présidente Surveillance médicale et
Personne qualifiée responsable de la
pharmacovigilance européenne (EUQPPV)



Dr. Karim Keddad
Directeur médical

Pièce jointe

Version révisée du RCP avec les modifications surlignées

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xagrid 0,5 mg, gélule.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 0,5 mg d'anagrélide (sous forme de chlorhydrate d'anagrélide).

Excipients

Chaque gélule contient du lactose monohydraté (53,7 mg) et du lactose anhydre (65,8 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Une gélule opaque blanche, portant l'inscription S 063.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xagrid est indiqué pour la réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocytémie essentielle (TE), présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel.

Patient à risque

Un patient à risque de thrombocytémie essentielle est défini par un ou plusieurs des critères suivants :

- > 60 ans d'âge ou
- Numération plaquettaire > 1 000 x 10⁹/l ou
- Antécédents thrombo-hémorragiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Xagrid doit être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des thrombocytémies essentielles.

La posologie initiale d'anagrélide recommandée est de 1 mg/jour, à administrer par voie orale en deux doses séparées (0,5 mg/dose).

Cette posologie initiale doit être maintenue pendant au moins une semaine. Après une semaine, la posologie peut être adaptée au cas par cas, afin de parvenir à la plus faible dose efficace réduisant et/ou maintenant un nombre de plaquettes inférieur à 600 x 10⁹/l et au mieux entre 150 x 10⁹/l et 400 x 10⁹/l. L'augmentation de la dose ne doit pas dépasser 0,5 mg/jour sur toute période d'une semaine et la dose unique maximale recommandée ne doit pas excéder 2,5 mg (voir rubrique 4.9). Durant la phase de développement clinique, des doses de 10 mg/jour ont été utilisées.

Les effets du traitement par anagrélide doivent être surveillés de manière régulière (voir rubrique 4.4). Si la posologie initiale est > 1 mg/jour, la numération plaquettaire doit être réalisée tous les deux jours pendant la première semaine de traitement, puis au moins une fois par semaine jusqu'à ce qu'une

posologie stable d'entretien soit atteinte. Une diminution du nombre de plaquettes est généralement observée dans les 14 à 21 jours suivant le début du traitement et, chez la plupart des patients, une réponse thérapeutique adéquate sera observée et maintenue à une dose de 1 à 3 mg/jour (pour plus d'informations sur les effets cliniques, voir rubrique 5.1).

Personnes âgées

Les différences pharmacocinétiques observées entre des patients âgés et jeunes atteints de thrombocythémie essentielle (voir rubrique 5.2) ne justifient pas de modifier la posologie initiale ou d'utiliser un schéma de titration différent pour atteindre une posologie d'anagrélide optimisée pour chaque patient.

Lors de la phase de développement clinique, environ 50 % des patients traités par anagrélide étaient âgés de plus de 60 ans et aucune modification posologique spécifique à leur âge n'a été nécessaire chez ces patients. Néanmoins, comme attendu, les patients de cette catégorie d'âge ont présenté une incidence d'effets indésirables graves deux fois supérieure (principalement cardiaques).

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant de débiter le traitement.

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. Toutefois, le métabolisme hépatique représente la principale voie d'élimination des médicaments ; par conséquent, il peut être attendu que la fonction hépatique influence ce processus. C'est pourquoi il est recommandé que les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ne soient pas traités par anagrélide. Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère doivent être évalués avant de débiter le traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation chez les enfants est rare ; l'anagrélide doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'anagrélide ou à l'un des excipients.

Patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/mn).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance hépatique

Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient présentant une insuffisance hépatique légère doivent être évalués avant d'entamer le traitement. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant un taux élevé de transaminases (> 5 fois la limite supérieure de la normale) (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale

Les risques et bénéfices potentiels du traitement par anagrélide chez un patient insuffisant rénal doivent être évalués avant d'entamer le traitement (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Surveillance

Le traitement par anagrélide nécessite une surveillance clinique étroite du patient, laquelle comprendra la numération formule sanguine (hémoglobine, globules blancs et plaquettes), ainsi que des examens

d'évaluation de la fonction hépatique (ALAT et ASAT) et de la fonction rénale (urée et créatinine sérique).

Plaquettes

En cas d'arrêt du traitement par Xagrid, une augmentation du nombre des plaquettes intervient dans un délai de 4 jours et leur nombre revient au taux observé avant le traitement en 10 à 14 jours.

Cardiovasculaire

Des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de cardiomyopathie, cardiomégalie, insuffisance cardiaque congestive et arythmies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

L'anagrélide doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit leur âge. De plus, des effets indésirables cardiovasculaires graves sont également survenus chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion de pathologie cardiaque et dont les examens cardiovasculaires à l'initiation du traitement étaient normaux.

L'anagrélide ne doit être utilisé que si le bénéfice attendu du traitement est supérieur aux risques encourus.

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et, en raison de ses effets inotropes positifs, un examen cardiovasculaire préalable au traitement (comprenant notamment échocardiographie et électrocardiogramme) est recommandé. Il conviendra de surveiller, pendant le traitement des patients, l'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires susceptibles de nécessiter des examens cardiovasculaires approfondis.

Population pédiatrique

Peu de données sont disponibles sur l'utilisation de l'anagrélide dans la population pédiatrique ; l'anagrélide doit donc être employé avec précaution chez cette catégorie de patients (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Interactions cliniquement pertinentes

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III (PDE III). L'utilisation concomitante d'anagrélide avec d'autres inhibiteurs de la PDE III, tels que milrinone, amrinone, enoximone, olprinone et cilostazol, n'est pas recommandée.

Excipients

Xagrid contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Des études pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques limitées portant sur les interactions possibles entre l'anagrélide et d'autres médicaments ont été menées.

Interactions médicamenteuses : effets d'autres substances sur l'anagrélide

- L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2. Il a été vérifié que le CYP1A2 est inhibé par plusieurs médicaments, dont fluvoxamine et oméprazole, et ces médicaments pourraient en théorie avoir un effet négatif sur la clairance de l'anagrélide.
- Les études d'interaction *in vivo* chez l'homme ont démontré que la digoxine et la warfarine n'affectent pas les propriétés pharmacocinétiques de l'anagrélide.

Interactions médicamenteuses : effets de l'anagrélide sur d'autres substances

- L'anagrélide présente une activité inhibitrice limitée vis-à-vis du CYP1A2 et pourrait par conséquent posséder un potentiel théorique d'interaction avec d'autres médicaments administrés conjointement et partageant ce mécanisme de clairance (ex. : théophylline).

- L'anagrélide est un inhibiteur de la PDE III. Les effets de médicaments aux propriétés similaires, tels que les inotropes milrinone, enoximone, amrinone, olprinone et cilostazol, sont susceptibles d'être exacerbés par l'anagrélide.
- Les études d'interaction *in vivo* chez l'homme ont démontré que l'anagrélide n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine ou de la warfarine.
- Aux doses recommandées dans le traitement de la thrombocytémie essentielle, l'anagrélide peut renforcer les effets d'autres médicaments inhibant ou modifiant la fonction plaquettaire (ex. : acide acétylsalicylique).
- Une étude d'interactions cliniques menée chez des volontaires sains a montré que la co-administration de doses répétées d'anagrélide 1 mg et d'acide acétylsalicylique 75 mg une fois par jour peut majorer les effets antiplaquettaires de chaque médicament par rapport à l'administration d'acide acétylsalicylique seul. Chez certains patients atteints de thrombocytémie essentielle et recevant un traitement concomitant par l'acide salicylique et l'anagrélide, des hémorragies importantes se sont produites. Par conséquent, les risques potentiels de l'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique doivent être évalués avant d'entamer le traitement, en particulier chez les patients ayant un profil de risque hémorragique élevé.
- L'anagrélide est susceptible d'occasionner des troubles intestinaux chez certains patients et de compromettre l'absorption des contraceptifs hormonaux par voie orale.

Interactions alimentaires

- La prise de nourriture retarde l'absorption de l'anagrélide mais n'altère pas de manière significative l'exposition systémique.
- Les effets de la prise de nourriture sur la biodisponibilité ne sont pas considérés cliniquement pertinents pour l'utilisation de l'anagrélide.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'utilisation d'anagrélide chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Par conséquent, Xagrid n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Si Xagrid est employé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant l'utilisation de ce médicament, celle-ci doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le chlorhydrate d'anagrélide/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Xagrid.

Fécondité

Il n'existe pas de données concernant les effets de l'anagrélide sur la fécondité.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Durant la phase de développement clinique, des vertiges ont été fréquemment rapportés. Il est conseillé aux patients de ne pas conduire ou utiliser des machines pendant le traitement par Xagrid si des vertiges apparaissent.

4.8 Effets indésirables

La tolérance de l'anagrélide a été examinée dans le cadre de 4 études cliniques en ouvert. Dans 3 de ces études, la tolérance a été évaluée sur 942 patients ayant reçu de l'anagrélide à une dose moyenne d'environ 2 mg/jour. Dans ces études, 22 patients ont reçu de l'anagrélide pendant une période allant jusqu'à 4 ans.

Dans l'étude plus récente, la tolérance a été évaluée sur 3 660 patients ayant reçu de l'anagrélide à une dose moyenne d'environ 2 mg/jour. Dans cette étude, 34 patients ont reçu de l'anagrélide pendant une période allant jusqu'à 5 ans.

Les réactions indésirables les plus fréquentes considérées comme étant liées au traitement ont été les maux de tête, rencontrés chez environ 14 % des patients, les palpitations, chez environ 9 %, la rétention aqueuse et les nausées, chez environ 6 %, et les diarrhées chez 5 %. Ces réactions médicamenteuses indésirables sont attendues, compte tenu de la pharmacologie de l'anagrélide (inhibition de la PDE III). L'adaptation progressive de la posologie peut aider à diminuer ces effets (voir rubrique 4.2).

Résumé tabulé des effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables issues des études cliniques, des études de sécurité après l'autorisation de mise sur le marché et des notifications spontanées sont présentées dans le tableau ci-dessous. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés selon la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		Anémie	Thrombocytopénie Pancytopénie Ecchymose Hémorragie		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		Rétention aqueuse	Œdème Perte de poids	Prise de poids	
<i>Affections du système nerveux</i>	Maux de tête	Vertiges	Paresthésie Insomnie Dépression Confusion Hypoesthésie Nervosité Bouche sèche Amnésie	Somnolence Anomalies de coordination Dysarthrie Migraine	
<i>Affections oculaires</i>				Vision anormale Diplopie	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				Acouphènes	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Affections cardiaques</i>		Palpitations Tachycardie	Insuffisance cardiaque congestive Hypertension Arythmie Fibrillation auriculaire Tachycardie supraventriculaire Tachycardie ventriculaire Syncope	Angor Infarctus du myocarde Cardiomégalie Cardiomyopathie Epanchement péricardique Vasodilatation Hypotension orthostatique	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			Dyspnée Epistaxis Epanchement pleural Pneumonie	Hypertension pulmonaire Infiltrats pulmonaires	Alvéolite allergique, incluant pneumonie interstitielle et pneumopathie inflammatoire
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Nausées Diarrhée Douleur abdominale Flatulences Vomissements	Dyspepsie Anorexie Pancréatite Constipation Hémorragie gastro-intestinale Trouble gastro-intestinal	Colite Gastrite Saignement gingival	
<i>Affections hépatobiliaires</i>			Augmentation des enzymes hépatiques		Hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Eruption cutanée	Alopécie Décoloration de la peau Prurit	Peau sèche	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Myalgie Arthralgie Douleur dorsale		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Impuissance	Nycturie Insuffisance rénale	Néphrite tubulo-interstitielle
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Fatigue	Douleur thoracique Faiblesse Frissons Malaise Fièvre	Asthénie Douleur Syndrome pseudo-grippal	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence des effets indésirables				
	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Investigations</i>				Augmentation de la créatininémie	

4.9 Surdosage

Des rapports de cas de surdosage intentionnel d'anagrélide ont été reçus après la mise sur le marché. Les symptômes signalés incluaient une tachycardie sinusale et des vomissements. Les symptômes ont disparu avec un traitement conservateur.

Il a été démontré que l'administration de Xagrid, à des doses supérieures à celles recommandées, entraîne des baisses de la pression sanguine avec survenue occasionnelle d'une hypotension. Une dose unique de 5 mg d'anagrélide peut entraîner une baisse de la pression sanguine généralement accompagnée de vertiges.

Aucun antidote spécifique de l'anagrélide n'a été identifié. En cas de surdosage, une surveillance clinique étroite du patient est nécessaire ; ceci comprend la surveillance du nombre de plaquettes en raison du risque de thrombocytopenie. La dose doit être diminuée ou l'administration interrompue, selon le cas, jusqu'au retour du nombre de plaquettes dans les limites de la normale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX35

Le mécanisme d'action spécifique par lequel l'anagrélide réduit le nombre de plaquettes n'est pas encore totalement compris, bien qu'il ait été confirmé par des informations issues d'études *in vitro* et *in vivo* que l'anagrélide agissait de façon sélective sur les plaquettes.

Les études *in vitro* de la mégacaryocytopoïèse chez l'homme ont établi que l'action inhibitrice de l'anagrélide sur la formation des plaquettes chez l'homme s'opère par retardement de la maturation des mégacaryocytes et par réduction de leur taille et de leur ploïdie. Des actions *in vivo* similaires ont été observées sur des échantillons de biopsie de moelle osseuse de patients traités.

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III.

La tolérance et l'efficacité de l'anagrélide en tant qu'agent de réduction du nombre de plaquettes ont été évaluées dans quatre essais cliniques en ouvert et non contrôlés (études 700-012, 700-014, 700-999 et 13970-301) portant sur plus de 4 000 patients atteints de troubles myéloprolifératifs. Chez les patients porteurs atteints de thrombocytémie essentielle, une réponse complète a été définie comme une baisse de la numération plaquettaire jusqu'à une valeur $\leq 600 \times 10^9/l$ ou une réduction de $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale avec maintien de la réduction pendant au moins 4 semaines. Dans les études 700-012, 700-014, 700-999, ainsi que dans l'étude 13970-301, le délai de réponse complète a varié de 4 à 12 semaines. Le bénéfice clinique en termes de symptômes thrombo-hémorragiques n'a pas été démontré de façon convaincante.

Population pédiatrique

Une étude clinique ouverte d'une période de traitement de 3 mois n'a mis en évidence aucun problème de sécurité concernant l'utilisation de l'anagrélide chez 17 patients enfants/adolescents atteints de TE (âgés de 7 à 14 ans) par rapport à 18 patients adultes. A un stade antérieur du développement clinique, un nombre limité (12) d'enfants (âgés de 5 à 17 ans) atteints de thrombocytémie essentielle ont été traités par l'anagrélide.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Suite à l'administration par voie orale d'anagrélide chez l'homme, au moins 70 % est absorbé par les voies gastro-intestinales. Chez les patients à jeun, les concentrations plasmatiques maximales sont intervenues environ 1 heure après la prise d'une dose de 0,5 mg ; la demi-vie plasmatique est courte, environ 1,3 heure. Une proportionnalité à la dose a été constatée dans l'éventail des doses allant de 0,5 mg à 2 mg.

L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2 ; moins de 1 % est retrouvé dans les urines sous forme d'anagrélide inchangé. Deux métabolites urinaires majoritaires, 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazoline et 3-hydroxy anagrélide ont été identifiés. En moyenne, la quantité de 2-amino-5, 6-dichloro-3, 4-dihydroquinazoline retrouvée dans les urines représente environ 18 à 35 % de la dose administrée.

Des données pharmacocinétiques obtenues chez des sujets sains ont établi que la nourriture réduisait la C_{max} (concentration plasmatique maximale) de l'anagrélide de 14 %, mais augmentait l'ASC (aire sous la courbe) de 20 %. La nourriture avait un effet plus significatif sur le métabolite actif et diminuait la C_{max} de 29 %, et n'avait par contre aucun effet sur l'ASC.

Comme attendu d'après sa demi-vie, aucune accumulation d'anagrélide n'a été mise en évidence dans le plasma. En outre, ces résultats ne montrent aucune auto-induction de la clairance d'anagrélide.

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants et d'adolescents à jeun (âgés de 7 à 14 ans), atteints de thrombocythémie essentielle, indiquent que l'exposition normalisée en fonction de la dose et du poids corporel, la C_{max} et l'ASC de l'anagrélide étaient moins élevées chez les enfants /adolescents que chez les adultes. Une tendance à une exposition inférieure au métabolite actif a également été constatée. Ces observations pourraient traduire une clairance métabolique plus efficace chez les sujets jeunes.

Personnes âgées

Les données pharmacocinétiques de patients âgés à jeun (âgés de 65 à 75 ans) atteints de thrombocythémie essentielle comparées aux paramètres pharmacocinétiques à jeun de patients adultes (âgés de 22 à 50 ans) indiquent que la C_{max} et l'ASC de l'anagrélide sont plus élevées de respectivement 36 % et 61 % chez les sujets âgés, mais que la C_{max} et l'ASC du métabolite actif, le 3-hydroxy anagrélide, sont moins élevées de respectivement 42 % et 37 %. Ces différences sont probablement dues au métabolisme présystémique plus faible de l'anagrélide en 3-hydroxy anagrélide chez les sujets âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Toxicité à dose répétée

Les études de toxicité à dose répétée réalisées chez le chien avec l'anagrélide, à des doses de 1 mg/kg/jour ou plus, ont entraîné l'apparition d'une hémorragie sous-endocardique et d'une nécrose myocardique focale.

Toxicologie de la reproduction

Les doses d'anagrélide toxiques pour la mère (60 mg/kg/jour et au delà) chez le rat et le lapin ont été associées à une augmentation de la résorption de l'embryon et de la mortalité fœtale.

Potentiel mutagène et carcinogène

Les études du potentiel génotoxique de l'anagrélide n'ont identifié aucun effet mutagène ou clastogène.

Dans une étude de cancérogénicité conduite sur deux ans chez le rat, des observations non néoplasiques et néoplasiques associées ou attribuées à un effet pharmacologique exagéré ont été faites. Parmi celles-ci, une incidence accrue de phéochromocytomes surrénaux a été observée, en comparaison aux animaux témoins, chez les mâles ayant reçu toutes les doses, (≥ 3 mg/kg/jour) et chez les femelles recevant 10 mg/kg/jour et plus. La dose la plus faible chez les mâles (3 mg/kg/jour) équivalait à 37 fois l'exposition ASC systémique (ASC) chez l'homme après une dose de 1 mg administrée deux fois par jour. Des adénocarcinomes utérins, d'étiologie épigénétique, pourraient être liés à une induction enzymatique de la famille CYP1. Ils ont été observés chez les femelles recevant 30 mg/kg/jour, ce qui équivalait à 572 fois l'exposition systémique (ASC) chez l'homme après une dose de 1 mg deux fois par jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Povidone (E1201)
Lactose anhydre
Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Crospovidone
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Encre d'impression
Shellac
Solution d'ammonium à forte concentration
Hydroxyde de potassium (E525)
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité (HDPE) avec fermeture de sécurité et dessiccant contenant 100 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Royaume-Uni

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/295/001

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

Date de première autorisation : 16-11-2004
Date de dernier renouvellement : 16-11-2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2013

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