

## MENTIONS LEGALES

### XAGRID 0,5 MG, GELULES

**1. Dénomination du médicament :** Xagrid 0,5 mg, gélules. **2. Composition qualitative et quantitative :** Chaque gélule contient 0,5 mg d'anagrélide (sous forme de chlorhydrate d'anagrélide). **Excipient(s) à effet notoire :** 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. Informations 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 >  $1\ 000 \times 10^9/l$  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. **Posologie :** 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  $600 \times 10^9/l$  et au mieux entre  $150 \times 10^9/l$  et  $400 \times 10^9/l$ . 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 thrombocytémie 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 (voir rubrique 4.3). **Insuffisance hépatique :** Les données pharmacocinétiques pour cette population de patients sont limitées. Toutefois, le métabolisme hépatique représente la principale voie d'élimination de l'anagrélide ; 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 :** La sécurité et l'efficacité de l'anagrélide chez

les enfants n'ont pas été établies. L'expérience chez les enfants et adolescents est très limitée ; l'anagrélide doit être utilisé avec prudence dans cette population de patients. En l'absence de recommandations pédiatriques spécifiques, les critères OMS pour le diagnostic de la TE chez l'adulte sont considérés comme pertinents pour la population pédiatrique. Les recommandations pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle doivent être suivies attentivement et le diagnostic réévalué à intervalles réguliers en cas d'incertitude, en tentant d'établir un diagnostic différentiel entre thrombocytose héréditaire ou secondaire, ce qui peut impliquer une analyse génétique et une biopsie de moelle osseuse. En général, un traitement cytoréducteur est envisagé chez les patients pédiatriques à risque élevé. Le traitement par l'anagrélide ne doit être instauré que lorsque le patient présente des signes de progression de la maladie ou une thrombose. Si le traitement est instauré, les bénéfices et les risques du traitement par l'anagrélide doivent être surveillés régulièrement et la nécessité de poursuivre le traitement doit être évaluée périodiquement. Les taux de plaquettes cibles doivent être déterminés au cas par cas par le médecin traitant. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients pédiatriques qui ne présentent pas de réponse satisfaisante au traitement après environ 3 mois. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration :** Voie orale. Les gélules doivent être avalées entières. Ne pas écraser les gélules ou dissoudre le contenu dans du liquide. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à l'anagrélide ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. 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), des examens d'évaluation de la fonction hépatique (ALAT et ASAT), de la fonction rénale (urée et créatinine sérique) et du ionogramme sanguin (potassium, magnésium et calcium). **Plaquettes :** En cas d'arrêt du traitement par l'anagrélide, 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, avec un rebond possible au-dessus des valeurs initiales. Par conséquent, la numération plaquettaire doit être contrôlée fréquemment. **Cardiovasculaire :** Des effets indésirables cardiovasculaires graves, incluant des cas de torsade de pointe, tachycardie ventriculaire, cardiomyopathie, cardiomégalie et insuffisance cardiaque congestive, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation d'anagrélide chez des patients ayant des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT, tels que le syndrome du QT long congénital, des antécédents connus de syndrome du QT long acquis, la prise concomitante d'un médicament susceptible d'allonger l'intervalle QTc et une hypokaliémie. La prudence s'impose également chez les patients susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) plus élevées d'anagrélide ou de son métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, par exemple en cas d'insuffisance hépatique ou d'administration avec des inhibiteurs du CYP1A2 (voir rubrique 4.5). Il convient de surveiller étroitement l'effet d'anagrélide sur l'intervalle QTc. Avant l'instauration du traitement par l'anagrélide, il est recommandé de réaliser chez tous les patients un examen cardiovasculaire préalable, comprenant notamment une échocardiographie et un ECG. Chez tous les patients, il conviendra de surveiller régulièrement pendant le traitement (par exemple, par ECG ou échocardiographie) l'apparition éventuelle d'effets cardiovasculaires susceptibles de

nécessiter des examens cardiovasculaires approfondis. L'hypokaliémie et l'hypomagnésémie doivent être corrigées avant l'administration d'anagrélide et surveillées régulièrement pendant le traitement. L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase III et, en raison de ses effets inotropes et chronotropes positifs, il 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.

Hypertension pulmonaire : Des cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par l'anagrélide. Les patients doivent être évalués pour détecter des signes et symptômes de maladie cardio-pulmonaire sous-jacente avant l'instauration du traitement par l'anagrélide et pendant le traitement.

Population pédiatrique : Des données très limitées 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 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2). Comme chez les patients adultes, une numération formule sanguine et une évaluation des fonctions cardiaque, hépatique et rénale doivent être réalisées avant l'instauration du traitement et régulièrement pendant le traitement. La maladie peut progresser en myélofibrose ou leucémie aiguë myéloïde. Bien que la fréquence de cette progression ne soit pas connue, l'évolution de la maladie est plus longue chez les enfants et ceux-ci peuvent donc avoir un risque accru de transformation maligne par rapport aux adultes. Chez les enfants, une surveillance doit être effectuée régulièrement pour détecter une progression de la maladie, conformément aux pratiques cliniques habituelles telles qu'examen clinique, évaluation des marqueurs pertinents de la maladie et biopsie de moelle osseuse. Toutes les anomalies doivent être évaluées sans attendre et des mesures appropriées doivent être prises, qui peuvent également inclure une réduction de la dose, l'interruption ou l'arrêt du traitement.

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. L'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique a été associée à des événements hémorragiques importants (voir rubrique 4.5).

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.

Effets d'autres substances actives sur l'anagrélide : • Les études d'interactions *in vivo* chez l'homme ont démontré que la digoxine et la warfarine n'affectent pas les propriétés pharmacocinétiques de l'anagrélide.

Inhibiteurs du CYP1A2 : • L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2. Il a été vérifié que le CYP1A2 est inhibé par plusieurs médicaments, dont fluvoxamine et énoxacine, et ces médicaments pourraient en théorie avoir un effet négatif sur la clairance de l'anagrélide.

Inducteurs du CYP1A2 : • Les inducteurs du CYP1A2 (tels que l'oméprazole) pourraient diminuer l'exposition à l'anagrélide en augmentant la formation de son principal métabolite actif. Les conséquences sur le profil d'efficacité et de sécurité de l'anagrélide ne sont pas établies. Par conséquent, une surveillance clinique et biologique est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inducteurs du CYP1A2. La dose d'anagrélide peut être adaptée si nécessaire.

Effets de l'anagrélide sur d'autres substances actives : • 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

Xagrid, gélule – ML020119 - EXA/FR//1380

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 substance active 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. Fertilité, 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 pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'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 l'anagrélide 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 l'anagrélide/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'anagrélide/des métabolites dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'anagrélide. Fertilité : Il n'existe pas de données concernant les effets de l'anagrélide sur la fertilité humaine. Chez le rat mâle, il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité ou les performances de reproduction avec l'anagrélide. Chez la rate, l'anagrélide induit des anomalies de l'implantation aux doses supérieures aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3). **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : 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 l'anagrélide si des vertiges apparaissent. **4.8. Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : 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 associées à l'anagrélide les plus fréquentes 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). Liste tabulée des effets indésirables : Les données concernant les effets indésirables issues des études cliniques, des études de sécurité après Xagrid, gélule – ML020119 - EXA/FR//1380

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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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	Pancytopénie Thrombocytopénie Hémorragie Ecchymose		
<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	Dépression Amnésie Confusion Insomnie Paresthésie Hypoesthésie Nervosité Bouche sèche	Migraine Dysarthrie Somnolence Anomalies de coordination	
<i>Affections oculaires</i>				Diplopie Vision anormale	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				Acouphènes	
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie Palpitations	Tachycardie ventriculaire Insuffisance cardiaque congestive Fibrillation auriculaire Tachycardie supraventriculaire Arythmie Hypertension Syncope	Infarctus du myocarde Cardiomyopathie Cardiomégalie Épanchement péricardique Angor Hypotension orthostatique Vasodilatation	Torsade de pointes
<i>Affections respiratoires, thoraciques et</i>			Hypertension pulmonaire Pneumonie Épanchement	Infiltrats pulmonaires	Pneumonie interstitielle incluant

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>médiastinales</i>			pleural Dyspnée Épistaxis		pneumopathie et alvéolite allergique
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Diarrhée Vomissements Douleur abdominale Nausées Flatulences	Hémorragie gastro-intestinale Pancréatite Anorexie Dyspepsie Constipation 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>		Éruption cutanée	Alopécie Prurit Décoloration de la peau	Peau sèche	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			Arthralgie Myalgie Douleur dorsale		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Impuissance	Insuffisance rénale Nycturie	Néphrite tubulo-interstitielle
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		Fatigue	Douleur thoracique Fièvre Frissons Malaise Faiblesse	Syndrome pseudo-grippal Douleur Asthénie	
<i>Investigations</i>				Augmentation de la créatininémie	

Population pédiatrique : Quarante-huit patients âgés de 6 à 17 ans (19 enfants et 29 adolescents) ont reçu l'anagrélide pendant une durée allant jusqu'à 6,5 ans au cours d'études cliniques ou dans le cadre d'un registre de la maladie (voir rubrique 5.1). La majorité des événements indésirables observés étaient des événements répertoriés dans le RCP. Cependant, les données de sécurité sont limitées et ne permettent pas d'effectuer une comparaison significative entre les patients adultes et pédiatriques (voir rubrique 4.4).

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité des

médicaments et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr)

**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 d'anagrélide, 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 thrombocytopénie. 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. Propriétés pharmacologiques :**

**5.1 Propriétés pharmacodynamiques :** Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX35. **Mécanisme d'action :** Le mécanisme précis par lequel l'anagrélide réduit le nombre de plaquettes dans le sang n'est pas connu. Dans les études sur culture cellulaire, l'anagrélide a supprimé l'expression des facteurs de transcription incluant GATA-1 et FOG-1 nécessaires à la mégacaryocytopoïèse, avec pour résultat une diminution de la production de 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.

**Efficacité et sécurité cliniques :** 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 néoplasies myéloprolifératives (NMP). 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  $\geq 50 \%$  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.

**Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc :** L'effet de deux paliers de dose d'anagrélide (doses uniques de respectivement 0,5 mg et 2,5 mg) sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc a été évalué dans une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et comparateur actif, menée chez des hommes et femmes volontaires sains. Une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a été observée au cours des 12 premières heures, l'augmentation maximale survenant à peu près au moment des pics de concentration. La variation maximale de la fréquence cardiaque moyenne a été observée 2 heures post-dose et était de +7,8 battements par minute (bpm) avec la dose de 0,5 mg et de +29,1 bpm avec la dose de 2,5 mg. Un allongement transitoire de l'intervalle QTc moyen a été observé avec les deux doses pendant les périodes d'augmentation de la fréquence cardiaque ; la variation maximale de l'intervalle QTcF (correction de Fridericia) moyen a été de +5,0 ms à 2 heures post-dose pour la dose de 0,5 mg et de +10,0 ms à 1 heure post-dose pour la dose de 2,5 mg.

**Population pédiatrique :** Dans une étude clinique en ouvert menée chez 8 enfants et 10 adolescents (incluant des patients naïfs de traitement par l'anagrélide ou qui avaient reçu l'anagrélide pendant une durée allant jusqu'à 5 ans avant l'étude), la numération plaquettaire médiane a diminué à un niveau de maîtrise du taux de plaquettes après 12 semaines de traitement. La dose quotidienne moyenne avait tendance à être plus élevée chez les adolescents. Dans une étude de registre pédiatrique, le traitement par l'anagrélide a induit une diminution du taux de plaquettes médian par rapport à Xagrid, gélule – ML020119 - EXA/FR//1380

la valeur au moment du diagnostic, qui a été maintenue pendant une durée allant jusqu'à 18 mois chez 14 patients pédiatriques (4 enfants, 10 adolescents) présentant une thrombocytémie essentielle. Dans des études en ouvert antérieures, des diminutions du taux de plaquettes médian ont été observées chez 7 enfants et 9 adolescents traités pendant une durée allant de 3 mois à 6,5 ans. La dose quotidienne totale moyenne d'anagrélide était très variable dans toutes les études menées chez des patients pédiatriques atteints de TE, mais globalement, les données semblent indiquer que chez les adolescents, la posologie initiale et d'entretien pourrait être la même que chez les adultes, et qu'une dose initiale plus faible de 0,5 mg/jour serait plus appropriée chez les enfants âgés de plus de 6 ans (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.2). Chez tous les patients pédiatriques, la dose quotidienne doit être adaptée avec précaution au cas par cas pour chaque patient.

**5.2. Propriétés pharmacocinétiques :**

**Absorption :** Suite à l'administration par voie orale d'anagrélide chez l'homme, au moins 70 % sont absorbés par les voies gastro-intestinales. Chez les patients à jeun, les concentrations plasmatiques maximales interviennent environ 1 heure après l'administration. Des données pharmacocinétiques obtenues chez des sujets sains ont établi que les aliments diminuent d'environ 14 % la  $C_{max}$  de l'anagrélide, mais augmentent l'ASC (Aire Sous la Courbe) de 20 %. Les aliments diminuent également la  $C_{max}$  du métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, d'environ 29 %, mais n'ont pas eu d'effet sur l'ASC.

**Biotransformation :** L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2 pour former le 3-hydroxy-anagrélide, qui est à son tour métabolisé par le CYP1A2 en métabolite inactif, la 2-amino-5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline.

**Élimination :** La demi-vie plasmatique de l'anagrélide est courte, environ 1,3 heure, et comme attendu étant donné sa demi-vie, aucune accumulation d'anagrélide n'a été mise en évidence dans le plasma. Moins de 1 % est récupéré dans les urines sous forme d'anagrélide inchangé. 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. En outre, ces résultats ne montrent aucune auto-induction de la clairance de l'anagrélide.

**Linéarité :** Une proportionnalité à la dose a été observée pour des doses allant de 0,5 mg à 2 mg.

**Population pédiatrique :** Les données pharmacocinétiques recueillies auprès d'enfants et d'adolescents (âgés de 7 à 14 ans) atteints de thrombocytémie essentielle recevant l'anagrélide à jeun indiquent que l'exposition normalisée en fonction de la dose, la  $C_{max}$  et l'ASC de l'anagrélide avaient tendance à être plus élevées chez les enfants et adolescents que chez les adultes. L'exposition au métabolite actif normalisée en fonction de la dose tendait également à être plus élevée.

**Personnes âgées :** Les données pharmacocinétiques de patients âgés à jeun (âgés de 65 à 75 ans) atteints de thrombocytémie 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 pré-systémique plus faible de l'anagrélide en 3-hydroxy anagrélide chez les sujets âgés.

**5.3. Données de sécurité préclinique :**

**Toxicité à dose répétée :** Après administrations orales répétées d'anagrélide chez le chien, une hémorragie sous-endocardique et une nécrose myocardique focale ont été observées aux doses  $\geq 1$  mg/kg/jour chez les mâles et les femelles, les mâles étant plus sensibles. La dose sans effet observé (NOEL) chez le chien mâle (0,3 mg/kg/jour) correspond à 0,1, 0,1 et 1,6 fois l'ASC chez l'homme de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 respectivement à la dose de 2 mg/jour.

**Toxicologie de la reproduction :**

**Fertilité :** Chez le rat mâle, l'anagrélide administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 240 mg/kg/jour ( $> 1000$  fois la dose de 2 mg/jour sur la base de la surface corporelle) n'a pas eu d'effet sur la fertilité et les performances de reproduction. Chez la rate, des augmentations des pertes pré- et post-implantatoires et une diminution du nombre moyen d'embryons vivants ont été observées à la dose de 30 mg/kg/jour. La NOEL (10 mg/kg/jour) pour cet effet était respectivement 143, 12 et 11 fois supérieure à l'ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH2426 et RL603 chez Xagrid, gélule – ML020119 - EXA/FR//1380

l'homme après administration d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide. *Etudes du développement embryonnaire et fœtal* : Les doses d'anagrélide toxiques pour la mère chez le rat et le lapin ont été associées à une augmentation de la résorption embryonnaire et de la mortalité fœtale. Dans une étude du développement pré- et postnatal chez la rate, l'anagrélide administré par voie orale à des doses  $\geq 10$  mg/kg a induit une augmentation non délétère de la durée de la gestation. À la NOEL (3 mg/kg/jour), les ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 étaient 14, 2 et 2 fois supérieures à l'ASC chez l'homme après administration orale d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide. L'anagrélide aux doses  $\geq 60$  mg/kg a prolongé la mise bas chez les mères et augmenté la mortalité des fœtus. A la NOEL (30 mg/kg/jour), les ASC de l'anagrélide et des métabolites BCH24426 et RL603 étaient respectivement 425, 31 et 13 fois supérieures à l'ASC chez l'homme après administration d'une dose orale de 2 mg/jour d'anagrélide. 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 surrenaux a été observée, en comparaison aux animaux témoins, chez les mâles ayant reçu toutes les doses, ( $\geq 3$  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) équivaut 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 équivaut à 572 fois l'exposition systémique (ASC) chez l'homme après une dose de 1 mg deux fois par jour.

**6. Données 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 :** Ce médicament ne nécessite 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 Ireland Limited – Block 2 & 3 Miesian Plaza – 50-58 Baggot Street Lower – Dublin 2 - Irlande.

**8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** 3400936517905 – EU/1/04/295/001 - Xagrid, 0,5mg, gélule ; flacons de 100 gélules.

**9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 16/11/2004 – 16/11/2014.

**10. Date de mise à jour du texte :** Août 2017.

**Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, médecine interne et oncologie médicale. Remboursement Séc. Soc. à 100 % - Agrément collectivités. • PPTTC (Janvier 2019) : 332,87 € hors honoraire de dispensation.

**Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris. Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à [MedinfoEMEA@shire.com](mailto:MedinfoEMEA@shire.com).

**SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet [www.shire.fr](http://www.shire.fr). Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à [parisreception@shire.com](mailto:parisreception@shire.com).**

Xagrid, gélule – ML020119 - EXA/FR//1380

**Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à [privacyconnect@shire.com](mailto:privacyconnect@shire.com). Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Xagrid – ML020119 – EXA/FR//1380.**