Anagrelid Nordic

Nordic Pharma GmbH

Composition

Principes actifs

Anagrélide (sous forme de chlorhydrate)

Excipients

Lactose, excipiens pro compresso.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés de 0,5 mg, 0,75 mg et 1 mg d'anagrélide.

Les comprimés peuvent être divisé en deux parties égales.

Indications/Possibilités d'emploi

Anagrelid Nordic est prévu pour le traitement de la thrombocytémie essentielle chez les patients à risque.

Un patient à risque atteint de thrombocytémie essentielle est un patient qui présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

- âge ≥60 ans
- nombre de thrombocytes ≥1'000'000/µl
- élévation du nombre de thrombocytes de plus de 300'000/µl en l'espace de 3 mois
- anamnèse de symptômes thrombohémorragiques ou ischémiques sévères
- facteurs de risque vasculaires

La décision de traiter avec Anagrelid doit être prise au cas par cas par le médecin traitant, en fonction du nombre de thrombocytes, de l'âge, des symptômes cliniques et de l'anamnèse, de la rapidité de l'élévation du nombre de thrombocytes dans l'évolution de la maladie, d'éventuelles maladies associées et des facteurs de risque d'événements thromboemboliques.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement par Anagrelid Nordic devrait être instauré par des médecins qui possèdent de l'expérience dans le traitement de la thrombocytémie essentielle (TE). La posologie sera fixée individuellement et contrôlée par le médecin.

Ajustement de la posologie/titration

Au bout d'une semaine, la dose peut être titrée progressivement de façon individuelle afin d'atteindre la dose efficace minimale requise pour faire passer et/ou maintenir le nombre de thrombocytes au-dessous de 600'000/µl. La valeur idéale se situe entre 150'000/µl et 400'000/µl et devrait être prise comme objectif. L'augmentation de la dose journalière ne doit pas être supérieure à 0,5 mg par semaine. La dose unique maximale ne doit pas dépasser 2,5 mg. Des posologies supérieures à 5 mg par jour ne doivent pas être utilisées. Si la dose journalière totale est supérieure à 0,5 mg, Anagrelid Nordic sera administré en doses fractionnées: 2x par jour (toutes les 12 heures) ou 3x par jour (toutes les 8 heures). Anagrelid Nordic peut être pris avec ou sans nourriture.

La réponse au traitement doit être vérifiée à intervalles réguliers. Du début du traitement jusqu'à l'obtention de la réponse thérapeutique possible pour le patient individuel (normalisation ou baisse du nombre de thrombocytes au-dessous de 600'000/µl), le nombre de thrombocytes devrait être contrôlé une fois par semaine, puis à intervalles réguliers fixés par le médecin traitant.

Le plus souvent, une baisse du nombre de thrombocytes peut être observée en l'espace de 14 à 21 jours après le début du traitement.

Instauration du traitement

La dose initiale de Anagrelid Nordic recommandée est de 0,5 à 1,0 mg par jour.

La dose initiale sera maintenue pendant au moins une semaine.

Posologie usuelle

Chez la plupart des patients, une réponse adéquate peut être obtenue et maintenue avec une dose de 0,5 mg à 3 mg par jour.

Durée du traitement

Anagrelid Nordic est prévu pour un traitement au long cours. Après l'arrêt du traitement par Anagrelid Nordic, le nombre de thrombocytes augmente en l'espace de 5 à 7 jours pour atteindre les valeurs observées avant le traitement au bout de 10 jours environ (voir «Mises en garde et précautions»)

Traitement associé

Le passage d'un autre médicament à Anagrelid Nordic ou le remplacement d'Anagrelid Nordic par un traitement d'association devrait se faire en transition.

En cas de résistance au traitement, on envisagera un autre traitement.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données concernant cette population de patients.
Anagrelid Nordic étant principalement métabolisé dans le foie, les risques et bénéfices potentiels d'un traitement par Anagrelid Nordic doivent être évalués avant le début du traitement chez les patients dont la fonction hépatique est légèrement diminuée. Des contrôles fréquents des paramètres hépatiques sont nécessaires, en particulier au début du traitement.

Il est recommandé de commencer le traitement par une dose de 0,5 mg par jour et de maintenir celle-ci pendant au moins une semaine, tout en surveillant le patient afin de déceler tout effet cardiovasculaire. L'élévation de la dose ne doit jamais excéder 0,5 mg/jour et la nouvelle posologie doit toujours être maintenue durant une semaine.

Anagrelid Nordic est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child Pugh B et C).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de suffisamment de données concernant cette population de patients. Par conséquent, les risques et les bénéfices potentiels d'un traitement par Anagrelid Nordic doivent être évalués avant le début du traitement chez les patients dont la fonction rénale est restreinte. Des contrôles fréquents de la fonction rénale sont nécessaires, en particulier au début du traitement.

On ne procédera à une augmentation de la dose que sous surveillance étroite du patient. Anagrelid Nordic est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

Patients présentant des troubles cardiaques

En cas de maladie cardiaque avérée ou suspectée, l'augmentation de la dose ne doit se faire que sous surveillance étroite du patient (voir «Mises en garde et précautions»).

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose en raison de l'âge n'a été nécessaire chez les patients âgés traités avec Anagrelid Nordic.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Anagrelid Nordic chez l'enfant n'ont pas encore été démontrées à ce jour. L'expérience disponible chez l'enfant et l'adolescent n'est que très limitée; la prudence est donc de mise lors de l'utilisation de Anagrelid Nordic chez ce groupe de patients.

Les lignes directrices relatives au diagnostic pour les patients pédiatriques atteints de TE doivent donc être scrupuleusement respectées et, en cas d'incertitude, le diagnostic devra être réévalué à intervalles réguliers.

Chez les patients pédiatriques à haut risque, un traitement cytoréducteur est généralement envisagé. Une fois le traitement instauré, les bénéfices et risques du traitement par Anagrelid Nordic doivent être surveillés à intervalles réguliers et la nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement évaluée. Le médecin traitant définit individuellement le taux plaquettaire cible pour chaque patient. Une recommandation posologique ne peut être donnée. Voir «Mises en garde et précautions».

Contre-indications

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (notamment le lactose)
- maladies cardiovasculaires de grade 3 avec évaluation négative du rapport bénéfice/risque et de grade 4 (South West Oncology Group)
- insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min)
- insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B et C)
- grossesse et allaitement.

Mises en garde et précautions

Si le nombre initial de thrombocytes avant le traitement est > 1,5 million/µl, il faut déterminer le taux sanguin de facteur de von Willebrand.

Anagrelid Nordic ne doit être employé que si le bénéfice thérapeutique escompté l'emporte sur les risques encourus.

Des palpitations et des céphalées ont été très fréquemment observées, surtout au début du traitement. Ces effets secondaires peuvent être réduits par une instauration progressive du traitement (avec des doses journalières initiales de 0,5 à 1,0 mg). Ils régressent normalement en l'espace de quelques semaines.

Surveillance

La thérapie exige une surveillance clinique étroite du patient. L'hémogramme complet (hémoglobine, nombre de leucocytes et de thrombocytes) doit être contrôlé au moins une fois par semaine pendant la phase de réduction du taux plaquettaire (en général les deux premières semaines de traitement) et à intervalles réguliers par la suite.

Il est recommandé de contrôler les transaminases (ALAT et ASAT), les paramètres rénaux (créatinine sérique et urée), ainsi que les électrolytes (potassium, magnésium et calcium) avant le début du traitement par Anagrelid Nordic et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Une prudence particulière est de mise chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires. La posologie est ajustée de façon individuelle pour chaque patient.

Risque de thrombose

Un arrêt brutal du traitement ou une réduction considérable de la dose d'anagrélide doit être évité en raisondu risque d'une augmentation soudaine du nombre de thrombocytes, qui peut entraîner des complicationsthrombotiques potentiellement fatales, comme un infarctus cérébral.

Arrêt du traitement et réduction de la posologie

En cas d'interruption ou d'arrêt du traitement, l'augmentation du nombre de thrombocytes est variable. Engénéral, le nombre de thrombocytes commence à augmenter en l'espace de 4 jours et revient aux valeursinitiales en l'espace d'une à deux semaines, une augmentation au-delà des valeurs initiales étantégalement possible. Les thrombocytes doivent par conséquent être régulièrement surveillés (voir «Misesen garde et précautions»).

Insuffisance hépatique, insuffisance rénale

Voir «Posologie/Mode d'emploi».

Effets cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires graves, p.ex. torsades de pointes, tachycardie ventriculaire, cardiomyopathie, cardiomégalie et insuffisance cardiaque, ont été rapportés.

L'anagrélide inhibe la phosphodiestérase III de l'AMP cyclique et, en raison de ses effets inotropes positifs, doit être utilisé avec prudence en cas de maladie cardiaque avérée ou suspectée, quel que soit l'âge du patient. En outre, des événements cardiovasculaires indésirables graves ont même été observés chez des patients pour lesquels il n'existait pas de suspicion d'une maladie cardiaque et dont l'examen cardiovasculaire préliminaire n'avait rien révélé d'anormal.

Un examen cardiovasculaire comprenant un ECG et une échocardiographie est recommandé chez tous les patients, avant le début du traitement. Une surveillance cardiologique doit en outre être prévue pour toute la durée du traitement. Il est impératif de corriger toute hypokaliémie ou hypomagnésiémie avant l'emploi de Anagrelid Nordic; on procédera à des contrôles réguliers au cours du traitement. Il est conseillé de surveiller étroitement les patients afin de détecter un effet du traitement sur l'intervalle QTc.

La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de Anagrelid Nordic chez des patients présentant des facteurs de risque connus pour favoriser un allongement de l'intervalle QT. Ces facteurs englobent le syndrome congénital du QT long, des antécédents d'allongement de l'intervalle QTc, l'utilisation concomitante de médicaments pouvant causer un allongement du QTc et l'hypokaliémie (voir «Propriétés/Effets»). La prudence est également de mise chez les populations susceptibles d'avoir des concentrations plasmatiques (C_{max}) élevées d'anagrélide ou de son métabolite actif, le 3-hydroxyanagrélide, p.ex. les patients atteints d'insuffisance hépatique ou traités simultanément par un inhibiteur du CYP1A2 (voir «Interactions»).

Hypertension pulmonaire

Des cas d'hypertension pulmonaire ont été rapportés chez des patients traités par l'anagrélide. Les patients doivent être examinés à la recherche de signes et de symptômes d'une affection cardiopulmonaire sous-jacente avant et pendant le traitement par l'anagrélide.

Interactions cliniquement significatives

L'utilisation concomitante de médicaments ayant les mêmes propriétés que l'anagrélide peut provoquer des interactions (voir «Interactions»). La prudence s'impose lors de l'utilisation de tels médicaments. L'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique a été associée à des événements hémorragiques graves (voir «Interactions»).

Enfants

On ne dispose que de données très limitées concernant l'utilisation de Anagrelid Nordic chez l'enfant. Anagrelid Nordic doit donc être utilisé avec prudence chez ce groupe de patients. Comme chez l'adulte, il convient, avant le traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement, de contrôler l'hémogramme complet ainsi que les fonctions cardiaque, hépatique et rénale. La maladie peut progresser vers une myélofibrose ou une LMA. Le taux de cette progression n'est certes pas connu, mais chez l'enfant, l'évolution de la maladie est plus longue et le risque de dégénérescence maligne peut donc être plus élevé que chez l'adulte.

Les enfants doivent être régulièrement surveillés conformément aux pratiques cliniques standard, afin de détecter toute progression de la maladie.

Il convient d'élucider immédiatement toute éventuelle anomalie et de prendre les mesures appropriées, comme entre autres une réduction de la posologie, une interruption ou un arrêt du traitement.

Mise en garde concernant le lactose

Anagrelid Nordic contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions

Aucune étude évaluant les interactions possibles entre Anagrelid Nordic et d'autres médicaments n'a été réalisée jusqu'à présent.

Les médicaments administrés en même temps que Anagrelid Nordic ont été: l'acide acétylsalicylique, le paracétamol, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'ECA, le clopidogrel, les coumarines, l'acide folique, l'amlodipine, la carbamazépine, l'hydrochlorothiazide, l'indapamide, le furosémide, le fer, le mononitrate d'isosorbide, la lévothyroxine-Na, la simvastatine, la ticlopidine, la ranitidine, l'hydroxyurée, l'allopurinol et la digoxine.

Des interactions significatives ont été observées avec l'acide acétylsalicylique (risque hémorragique accru).

L'ingestion de nourriture retarde la résorption de l'anagrélide, mais ne modifie pas significativement l'exposition systémique.

Interactions pharmacocinétiques

Effet de l'anagrélide sur d'autres médicaments

L'anagrélide est un inhibiteur de la PDE III. Il est susceptible de potentialiser les effets des autres médicaments ayant des propriétés similaires, par exemple des substances inotropes milrinone, énoximone, amrinone, olprinone et cilostazol.

Acide acétylsalicylique (aspirine) et médicaments augmentant le risque hémorragique: une étude *in vitro* sur du sang entier humain a montré que les effets antiagrégants plaquettaires de l'acide acétylsalicylique étaient potentialisés de façon additive, mais non synergique, par l'anagrélide.

À la posologie recommandée pour le traitement de la thrombocytémie essentielle, l'anagrélide peut théoriquement potentialiser les effets d'autres médicaments qui inhibent ou modifient la fonction thrombocytaire, p.ex. l'acide acétylsalicylique. Lors de l'utilisation concomitante de doses répétées d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique, l'effet antiagrégant plaquettaire de chacun des deux médicaments peut être plus fort qu'après la prise d'acide acétylsalicylique seul. Des hémorragies importantes sont survenues chez quelques patients atteints de TE traités concomitamment par de l'acide acétylsalicylique et de l'anagrélide. Les données concernant les patients atteints de TE sont insuffisantes et les risques potentiels d'une utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique doivent donc être soupesés avant le début du traitement, en particulier chez les patients ayant un risque hémorragique élevé.

L'utilisation concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique est donc déconseillée chez les patients à risque hémorragique élevé.

Il existe des indices limités suggérant que le sucralfate affecte l'absorption de l'anagrélide. L'administration concomitante d'autres antiacides et de Amnagrelid Nordic n'a pas été étudiée.

L'anagrélide présente une faible activité inhibitrice vis-à-vis du CYP1A2, d'où le risque d'interaction avec d'autres substrats du CYP1A2 tels que la théophylline, la caféine, l'ondansétron, le vérapamil, l'imipramine, la flutamine, la ciprofloxazine, la norfloxazine et les contraceptifs oraux.

Aux posologies recommandées pour le traitement de la thrombocytémie essentielle, l'anagrélide pourrait potentialiser les effets d'autres médicaments et inhiber ou modifier la fonction thrombocytaire, p.ex. de l'acide acétylsalicylique.

Chez certains patients, l'anagrélide peut entraîner des troubles gastro-intestinaux et diminuer l'absorption des contraceptifs hormonaux par voie orale.

Effets d'autres médicaments sur l'anagrélide

L'anagrélide est principalement métabolisé par le CYP1A2. Les inhibiteurs de cette enzyme, comme la fluvoxamine, la ciprofloxacine, l'oméprazole et le jus de pamplemousse, modifient la clairance. Des études d'interaction *in vivo* menées chez l'homme ont montré que la digoxine et la warfarine ne modifient pas les propriétés pharmacocinétiques de l'anagrélide.

La prudence s'impose quand l'anagrélide est utilisé en même temps que d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc et chez les patients présentant une hypokaliémie.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi chez la femme enceinte. Des études expérimentales menées sur l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir «Données précliniques»). Par conséquent, Anagrelid Nordic est contre-indiqué pendant la grossesse (voir «Contre-indications»). Il faut avoir recours à une contraception adéquate pendant le traitement par Anagrelid Nordic.

Allaitement

On ignore si l'anagrélide se diffuse dans le lait maternel. Par conséquent, Anagrelid Nordic est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir «Contre-indications»). Les données d'études sur l'animal montrent que l'anagrélide et ses métabolites passent dans le lait maternel.

Fertilité

Chez des rats adultes, l'anagrélide n'a pas eu d'effet sur la fécondité ou la fonction reproductrice. Chez les rates, l'utilisation d'anagrélide à des doses supérieures à la plage thérapeutique a provoqué des anomalies de l'implantation (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

En phase de développement clinique, des vertiges ont fréquemment été rapportés à titre d'effets indésirables.

Il est déconseillé aux patients qui ressentent des vertiges après la prise d'Anagrelid Nordic de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets secondaires le plus fréquemment signalés en rapport avec le traitement de Anagrelid Nordic, dont l'intensité était généralement faible ou a diminué avec la poursuite du traitement, ont été les céphalées, les palpitations, les œdèmes, les nausées et la diarrhée.

Ces effets secondaires sont attendus compte tenu de la pharmacologie de l'anagrélide (inhibition de la phosphodiestérase III de l'AMP cyclique). Il est

possible de réduire ces effets secondaires par une instauration progressive du traitement, avec des doses initiales de 0,5 à 1,0 mg par jour.

La fréquence d'apparition des effets indésirables est définie comme suit:

«très fréquents» (≥1/10)

«fréquents» (≥1/100, <1/10)

«occasionnels» (≥1/1000, <1/100)

«rares» (≥1/10'000, <1/1000)

«très rares» (<1/10'000)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: anémie.

Occasionnels: thrombocytopénie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Occasionnels: prise pondérale.

Rares: perte d'appétit.

Affections psychiatriques

Fréquents: insomnie.

Occasionnels: dépression, nervosité.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (12%).
Fréquents: vertige, paresthésie.
Occasionnels: migraine, hypoesthésie.

Fréquence inconnue: infarctus cérébral suite à l'arrêt brutal du traitement.

Affections oculaires

Occasionnels: anomalies de la capacité visuelle, conjonctivite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Occasionnels: tinnitus.

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations, tachycardie.

Occasionnels: insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, arythmies, tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire, syncope, allongement du QT.
Rares: fibrillation auriculaire, angor, infarctus du myocarde, défaillance cardiaque, défaillance cardiaque aigüe, angor de Prinzmetal.

Très rares: torsades de pointes.

Affections vasculaires

Fréquents: hypertension.

Occasionnels: saignements, hématomes.

Rares: hypotension orthostatique.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: épistaxis.
Occasionnels: hypertension pulmonaire, dyspnée, infection des voies respiratoires.
Rares: épanchement pleural, pneumonie, asthme.

Cas isolés: fibrose pulmonaire.

Affections gastro-intestinales

Fréquents: nausée, diarrhée, dyspepsie.
Occasionnels: vomissements, flatulence, constipation, douleurs abdominales, xérostomie.

Rares: gastrite.

Affections hépatobiliaires

Rares: taux accrus d'enzymes hépatiques.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: eczéma, ecchymoses.

Occasionnels: alopécie, prurit.
Rares: éruption cutanée.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents: douleurs dorsales.
Occasionnels: myalgie, arthralgie.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: insuffisance rénale, infection des voies urinaires.
Rares: nycturie.

Cas isolés: néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: œdèmes, fatigue.
Occasionnels: douleurs, faiblesse.
Rare: syndrome grippal, frissons, malaises.

Les autres effets indésirables de l'anagrélide rapportés dans la littérature sont les suivants:

pancytopénie, rétention hydrique, perte de poids, confusion, amnésie, somnolence, troubles de la coordination, dysarthrie, diplopie, cardiomégalie, cardiomyopathie, épanchement péricardique, vasodilatation, infiltrations pulmonaires, alvéolite allergique, anorexie, pancréatite, hémorragies gastro-intestinales, colite, saignement gingival, peau sèche, taux accru de créatinine sérique, douleurs thoraciques, fièvre, asthénie, impuissance.

Patients âgés

Chez les patients de cette tranche d'âge, l'incidence des effets indésirables sévères (principalement des effets cardiaques indésirables) est deux fois plus élevée. Une augmentation de la posologie ne doit donc avoir lieu qu'avec la plus grande prudence.

Enfants et adolescents

48 patients âgés de 6 à 17 ans (19 enfants et 29 adolescents) ont reçu de l'anagrélide pendant une période allant jusqu'à 6,5 ans, lors d'études cliniques ou dans le cadre d'un registre de maladies. La plupart des effets indésirables observés étaient mentionnés dans la liste de l'information professionnelle. Toutefois, les données relatives à la sécurité sont limitées et ne permettent donc pas d'établir une comparaison significative entre adultes et enfants ou adolescents (voir «Mises en garde et précautions»).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ElViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur *www.swissmedic.ch*.

Surdosage

Signes et symptômes

Le dépassement des doses recommandées d'anagrélide entraîne une baisse de tension artérielle susceptible d'induire une hypotension et une tachycardie. Une seule dose de 5 mg d'anagrélide peut suffire à provoquer un abaissement tensionnel, très probablement accompagné de vertiges.

Un petit nombre de cas de surdosage d'anagrélide a été rapporté. Les symptômes signalés étaient une tachycardie sinusale et des vomissements. Ces symptômes ont régressé sous un traitement conservateur.

Traitement

On ne connaît pas d'antidote spécifique.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance clinique étroite qui englobera le contrôle du nombre de thrombocytes, dans la perspective d'une thrombocytopénie. Au besoin, on réduira le dosage ou on suspendra le traitement jusqu'à ce que le nombre de thrombocytes soit revenu dans la zone normale (voir «Mises en garde et précautions»)..

Propriétés/Effets

Code ATC

L01XX35

Mécanisme d'action

L'anagrélide réduit le nombre de thrombocytes dans le sang chez l'homme, de façon sélective et dose-dépendante; le mécanisme d'action spécifique est encore inconnu.

L'anagrélide inhibe la phosphodiestérase III de l'AMP cyclique.

Des études *in vitro* sur la mégacaryocytopoïèse chez l'homme ont montré que l'effet inhibiteur de l'anagrélide sur la formation des thrombocytes s'exerce par le biais d'un retard de maturation des mégacaryocytes et par une diminution de leur taille et de leur ploïdie. Des indications d'effets similaires *in vivo* ont été trouvées dans des échantillons de biopsies de moelle osseuse de patients traités à l'anagrélide.

Pharmacodynamique

Étude TQT

Au cours d'une étude TQT clinique réalisée auprès de sujets en bonne santé, l'anagrélide à la dose de 0,5 mg et de 2,5 mg a été comparé à un placebo et à la moxifloxacine comme témoin positif.

La modification maximale de la fréquence cardiaque moyenne est survenue 2 heures après l'administration 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.

Par rapport au placebo, la différence maximale du QTcF moyen (formule de Fridericia) était de +5,0 msec avec 0,5 mg d'anagrélide et de +10 msec avec 2,5 mg d'anagrélide. Cette dernière valeur correspond à celle observée avec le témoin positif moxifloxacine.

À des doses thérapeutiques, l'anagrélide ne produit pas de changements significatifs du nombre de leucocytes ou des paramètres de coagulation; il peut en revanche provoquer un effet minime sur les paramètres des érythrocytes.

À des doses élevées, non thérapeutiques, l'anagrélide inhibe la phosphodiestérase de l'AMP cyclique et l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et le collagène.

Efficacité clinique

L'anagrélide réduit le nombre des plaquettes sanguines chez 60 à 80% des patients qui souffrent d'une thrombocytémie essentielle.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, l'anagrélide est absorbé à 75% environ dans le tube digestif chez l'homme.

Chez des volontaires sains, le temps requis pour l'obtention des valeurs plasmatiques maximales (T_{max}) est d'environ 1,38 heure, la demi-vie d'élimination étant de 1,38 heure.

Lors d'une étude détaillée de la pharmacocinétique de Amnagrelid Nordic, un allongement de T_{max} a été constaté par rapport à d'autres préparations à base d'anagrélide. Cette plus lente pénétration du principe actif – pour une efficacité semblable – est peut-être responsable des différences observées dans le profil d'effets secondaires du médicament.

L'absorption de l'anagrélide dans le tube digestif est ralentie par la prise simultanée de nourriture. Dans ce cas, les concentrations plasmatiques maximales peuvent être atteintes avec un retard allant jusqu'à 2 heures. Cette particularité n'a pas d'effet significatif sur la biodisponibilité ni sur l'efficacité clinique.

Distribution

L'anagrélide a un important volume de distribution (12 l/kg). La répartition dans les divers compartiments n'est pas connue, tout comme le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Un métabolisme intense du médicament génère plusieurs métabolites. Le 3-hydroxyanagrélide et la 2-amino-5,6-dichloro-3,4,-dihydroquinazoline sont quantitativement significatifs. Si la 2-amino-5,6-dichloro-3,4,-dihydroquinazoline est biologiquement inactive, le 3-hydroxyanagrélide inhibe également la mégacaryopoïèse comme l'anagrélide; il manifeste en outre une efficacité significativement plus puissante en termes d'inhibition de la phosphodiestérase III.

Élimination

Après administration d'anagrélide marqué au ^{14}C, environ 75% de la radioactivité sont éliminés dans les urines en l'espace de 6 jours et 10% supplémentaires dans les selles.

Il n'y a pas à redouter une accumulation d'anagrélide dans le plasma après une utilisation de longue durée, en raison de la courte demi-vie du médicament. Cette assomption est corroborée par des données cliniques qui montrent qu'après l'arrêt de la prise d'anagrélide, la perte de l'effet survient en l'espace de 5 à 7 jours.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients âgés

La comparaison des données pharmacocinétiques recueillies à jeun chez des patients atteints de TE âgés (entre 65 et 75 ans) et de patients atteints de TE adultes (entre 22 et 50 ans) a révélé, d'une part, que les valeurs de la C_{max} et de l'AUC de l'anagrélide étaient supérieures respectivement de 36% et 61% chez les patients âgés, mais, d'autre part, que la C_{max} et l'AUC du métabolite du 3-hydroxy-anagrélide étaient inférieures respectivement de 42% et 37% chez les patients âgés. Ces différences étaient probablement imputables à la plus faible métabolisation présystémique de l'anagrélide en 3-hydroxy-anagrélide chez les patients âgés.

Données précliniques

Pharmacologie de sécurité

Des études relatives à la pharmacologie de sécurité réalisées chez le chien ont provoqué une chute de tension et une augmentation de la fréquence cardiaque après l'administration d'une dose de 5 mg/kg, sans allongement de l'intervalle QT.

Carcinogénicité

Au cours d'une étude carcinogénicité chez le rat, une incidence accrue d'adénocarcinomes de l'utérus a été observée chez les femelles du groupe ayant reçu la dose de 30 mg/kg/jour. Ce dosage correspond à au moins 174 fois l'exposition humaine déterminée d'après l'AUC (après une dose de 1 mg d'anagrélide au total, administrée deux fois par jour). En comparaison avec les animaux témoins, des phéochromocytomes surrénaliens ont été observés plus fréquemment chez les mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour et plus d'anagrélide, et chez les femelles ayant reçu 15 mg/kg/jour et plus. Ces doses correspondent respectivement à au moins 10 et 18 fois l'exposition humaine (déterminée d'après l'AUC).

A l'heure actuelle, il n'y a pas de signes cliniques indiquant que ces résultats seraient significatifs pour l'utilisation chez l'homme.

Toxicité sur la reproduction

Fertilité

Chez le rat mâle, aucun effet négatif sur la fertilité n'a été constaté avec des doses d'anagrélide administrées par voie orale allant jusqu'à 240 mg/kg/jour (soit 464 fois la dose journalière maximale de 5 mg/personne par rapport à la surface corporelle). Chez les rates, des pertes pré-implantatoires et post-implantatoires ont été observées après la prise de 30 mg/kg/jour (soit 58 fois la dose maximale journalière de 5 mg/personne par rapport à la surface corporelle).

Études du développement embryo-fœtal

Aucun effet tératogène n'a été observé chez le rat ni chez le lapin. Des études précliniques chez le rat ont cependant entraîné des toxicités dès la dose la plus faible de 60 mg/kg (toxicité maternelle, augmentation significative des résorptions précoces d'embryons, diminution de la taille des portées, troubles de l'ossification). Cette dose correspond à 116 fois la dose maximale journalière de 5 mg/personne par rapport à la surface corporelle.

L'administration dans un modèle de lapin n'a pas provoqué de toxicité embryo-fœtale jusqu'à une dose de 20 mg/kg/jour.

Étude du développement prénatal et postnatal

Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal menée sur des rates, l'anagrélide a provoqué une réduction de la prise de poids chez les mères comme chez leur progéniture à des doses orales ≥20 mg/kg. Cette dose correspond à 38 fois la dose journalière maximale de 5 mg/personne par rapport à la surface corporelle.

Une autre étude menée sur des rates a montré que la mortalité était augmentée parmi les mères dès la dose la plus faible (60 mg/kg, soit 116 fois la dose maximale journalière de 5 mg/personne par rapport à la surface corporelle). Un allongement de la durée de la mise bas a également été observé, en relation avec les mortinaissances, ainsi qu'une mortalité significativement accrue de la progéniture pendant la première semaine de vie.

Autres données

Aucun risque cliniquement pertinent pour l'homme n'a été constaté au cours d'essais standard portant sur la toxicité aigüe et chronique, ainsi que sur la mutagénicité.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à température ambiante (15 à 25°C). Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière. Tenir hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

66150 (Swissmedic)

Titulaire de l'autorisation

Nordic Pharma GmbH, 8050 Zürich

Mise à jour de l'information

Avril 2022

28513 / 03.08.2022

Produit Description	Firme Emballage le plus petit	Prix CHF	Cat. de remise Cat. de remboursement

ANAGRELID Nordic cpr 0.5 mg L01XX35 Anagrélide	Nordic Pharma GmbH blister 50 pce	132.85	B LS: quote-part normale: 10%
ANAGRELID Nordic cpr 0.75 mg L01XX35 Anagrélide	Nordic Pharma GmbH blister 100 pce	286.95	B LS: quote-part normale: 10%
ANAGRELID Nordic cpr 1 mg L01XX35 Anagrélide	Nordic Pharma GmbH blister 100 pce	352.55	B LS: quote-part normale: 10%