

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 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 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.

Patient à risque

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

- > 60 ans d'âge ou
- Numération plaquettaire  $> 1\,000 \times 10^9/l$  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 thrombocythémies 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 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 (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 thrombocythémie 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 (voir rubrique 4.4).

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).

#### Risque thrombotique

L'arrêt brutal du traitement doit être évité en raison du risque d'augmentation soudaine du nombre de plaquettes, qui peut entraîner des complications thrombotiques potentiellement fatales, telles qu'un infarctus cérébral.

Les patients doivent être sensibilisés à la reconnaissance des signes et symptômes précoces évocateurs de complications thrombotiques, comme l'infarctus cérébral, et, en cas de symptômes, à la nécessité de demander une assistance médicale.

#### Arrêt du traitement

En cas d'interruption de dose ou d'arrêt du traitement, le rebond de la numération plaquettaire est variable, mais une augmentation du nombre des plaquettes intervient dans un délai de 4 jours suivant l'arrêt du traitement par l'anagrélide 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 (voir rubrique 4.2).

#### 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 de l'ionogramme sanguin (potassium, magnésium et calcium).

#### 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 (voir rubrique 5.2). 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 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 thrombocythémie 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 thrombocythémie 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 a 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 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</i>		Anémie	Pancytopénie		

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>hématologiques et du système lymphatique</i>			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	Infarctus cérébral*
<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 Angor de Prinzmetal	Torsade de pointes
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			Hypertension pulmonaire Pneumonie Épanchement pleural Dyspnée Épistaxis	Infiltrats pulmonaires	Pneumonie interstitielle incluant 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</i>			Arthralgie Myalgie Douleur dorsale		



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>systémiques</i>					
<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	

\* Infarctus cérébral (voir rubrique 4.4 Risque thrombotique)

### 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 – voir [Annexe V](#).

## **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 (voir rubrique 4.4).

## **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 thrombocythémie 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 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 thrombocythémie 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

L'effet de l'oméprazole, un inducteur du CYP1A2, sur la pharmacocinétique de l'anagrélide a été étudié chez 20 sujets adultes sains après l'administration de doses multiples de 40 mg, une fois par jour. Les résultats ont montré qu'en présence d'oméprazole, l' $ASC_{(0-\infty)}$ , l' $ASC_{(0-t)}$  et la  $C_{max}$  de l'anagrélide étaient réduites de 27 %, 26 % et 36 %, respectivement ; et les valeurs correspondantes pour le 3-hydroxy anagrélide, un métabolite de l'anagrélide, étaient réduites de 13 %, 14 % et 18 %, respectivement.

### 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 thrombocythémie 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 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 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 ( $> 1\ 000$  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 l'homme après administration d'une dose de 2 mg/jour d'anagrélide.

##### Études 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. À 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 surrénaux 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**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/295/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 novembre 2004  
Date du dernier renouvellement : 18 juillet 2014

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlande

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****(EMBALLAGE EXTÉRIEUR)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xagrid 0,5 mg gélules  
anagrélide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

<b>10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU</b>
---

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlande

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/04/295/001

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

Médicament soumis à prescription médicale.

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

Xagrid

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D</b>
--

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE  
(ÉTIQUETTE DU FLACON)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xagrid 0,5 mg gélules  
anagrélide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 gélules

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDICANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON  
UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

<b>11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Dublin 2  
Irlande

<b>12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b>
---

EU/1/04/295/001

<b>13. NUMÉRO DU LOT</b>
--------------------------

Lot

<b>14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE</b>
--

<b>15. INDICATIONS D'UTILISATION</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMATIONS EN BRAILLE</b>
------------------------------------

<b>17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS</b>
--

## **B. NOTICE**

## **Notice: Information du patient**

### **Xagrid 0,5 mg Gélules** anagrélide

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice**

1. Qu'est-ce que Xagrid et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xagrid
3. Comment prendre Xagrid
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xagrid
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xagrid et dans quels cas est-il utilisé**

Xagrid contient la substance active anagrélide. Xagrid est un médicament qui interfère avec le développement des plaquettes sanguines. Il réduit le nombre de plaquettes produites par la moelle osseuse, ce qui entraîne une diminution du nombre de plaquettes dans le sang à un niveau plus proche de la normale. C'est pourquoi il est utilisé dans le traitement des patients présentant une thrombocythémie essentielle.

La thrombocythémie essentielle est une affection caractérisée par la production excessive, par la moelle osseuse, de cellules sanguines appelées plaquettes. La présence de plaquettes en grand nombre dans le sang peut provoquer de graves problèmes de circulation sanguine et de coagulation.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xagrid**

##### **Ne prenez jamais Xagrid**

- si vous êtes hypersensible à l'anagrélide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Une allergie peut se présenter sous la forme d'une éruption transitoire, d'une démangeaison, d'un gonflement du visage ou des lèvres ou d'un essoufflement ;
- si vous présentez des problèmes hépatiques modérés ou sévères ;
- si vous présentez des problèmes rénaux modérés ou sévères.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Xagrid :

- si vous avez ou pensez avoir un problème cardiaque ;



- si vous présentiez à la naissance un allongement de l'intervalle QT (syndrome du QT long) ou si vous avez des antécédents familiaux de syndrome du QT long (observé sur l'électrocardiogramme [ECG], l'enregistrement de l'activité électrique du cœur) ou si vous prenez des médicaments entraînant des modifications anormales de l'ECG, ou si vous avez des taux faibles d'électrolytes, par exemple de potassium, de magnésium ou de calcium (voir la rubrique « Autres médicaments et Xagrid ») ;
- si vous avez un problème quelconque de foie ou de rein.

En association avec l'acide acétylsalicylique (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre, et pour prévenir la formation de caillots sanguins, appelée également aspirine), il existe un risque plus grand d'hémorragies importantes (saignements) (voir la rubrique « Autres médicaments et Xagrid »).

Pendant votre traitement par Xagrid, vous devez prendre la dose exacte prescrite par votre médecin. N'arrêtez pas de prendre le médicament sans en parler d'abord à votre médecin. Vous ne devez pas arrêter soudainement de prendre ce médicament de votre propre chef, car vous pourriez vous exposer à un risque accru d'accident vasculaire cérébral.

Les signes et symptômes d'un accident vasculaire cérébral peuvent inclure un engourdissement ou une perte soudaine de la sensibilité du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps, une confusion soudaine, des difficultés à parler ou à comprendre la parole, une difficulté soudaine à voir d'un œil ou des deux yeux, une difficulté soudaine à marcher, des vertiges, une perte d'équilibre ou un manque de coordination et un mal de tête soudain et intense sans cause connue. Veuillez demander une aide médicale immédiate.

### **Enfants et adolescents**

Les données sur l'utilisation de Xagrid chez les enfants et adolescents sont limitées et ce médicament doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

### **Autres médicaments et Xagrid**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Prévenez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Médicaments pouvant modifier votre rythme cardiaque, par exemple sotalol, amiodarone ;
- Fluvoxamine, indiquée dans le traitement de la dépression ;
- Certains types d'antibiotiques utilisés dans le traitement des infections tels que l'énoxacine ;
- Théophylline indiquée dans le traitement des problèmes respiratoires et d'asthme sévère ;
- Médicaments indiqués dans le traitement des troubles cardiaques, par exemple, milrinone, enoximone, amrinone, olprinone et cilostazol ;
- Acide acétylsalicylique (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre, et pour prévenir la formation de caillots sanguins, appelée également aspirine) ;
- Autres médicaments employés dans le traitement de maladies affectant vos plaquettes sanguines, par exemple clopidogrel ;
- Oméprazole, utilisé pour diminuer les sécrétions acides dans l'estomac ;
- Contraceptifs oraux : si vous présentez des diarrhées sévères pendant le traitement par ce médicament, l'efficacité des contraceptifs oraux peut être diminuée et l'utilisation d'une méthode contraceptive supplémentaire (par exemple préservatifs) est recommandée. Reportez-vous aux instructions figurant dans la notice de la pilule contraceptive que vous prenez.

Xagrid ou ces médicaments sont susceptibles de ne pas agir efficacement s'ils sont pris ensemble.

En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

## Grossesse et allaitement

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse. Xagrid ne doit pas être pris par les femmes enceintes. Les femmes présentant un risque de grossesse doivent veiller à utiliser une méthode efficace de contraception pendant le traitement par Xagrid. Consultez votre médecin pour tout conseil en matière de contraception.

Prévenez votre médecin si vous allaitez ou si vous envisagez d'allaiter votre enfant. Xagrid ne doit pas être pris pendant l'allaitement. Vous devez arrêter d'allaiter si vous prenez Xagrid.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des vertiges ont été signalés par certains patients prenant Xagrid. Si vous ressentez des vertiges, vous ne devez pas conduire ni utiliser des machines.

## Xagrid contient du lactose

Le lactose est un composant de ce médicament. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

## 3. Comment prendre Xagrid

Veillez à toujours prendre Xagrid en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La quantité de Xagrid prise par les patients peut être différente et dépend de votre affection. Votre médecin vous prescrira la dose la mieux adaptée à votre cas.

La dose habituelle de Xagrid, en début de traitement est de 1 mg. Vous devez prendre cette dose sous la forme d'une gélule de 0,5 mg deux fois par jour, pendant au moins une semaine. Votre médecin pourra ensuite augmenter ou diminuer le nombre de gélules prises, afin de déterminer la dose la mieux adaptée qui traitera le plus efficacement votre affection.

Avalez les gélules en entier avec un verre d'eau. Les gélules ne doivent pas être écrasées ou le contenu dissous dans du liquide. Vous pouvez prendre les gélules après ou au cours d'un repas ou même à jeun. Il est préférable de prendre vos gélules chaque jour à la même heure.

**Ne prenez pas** plus ou moins de gélules que la dose recommandée par votre médecin. **N'arrêtez pas** de prendre le médicament sans en parler d'abord à votre médecin. Vous ne devez pas arrêter soudainement de prendre ce médicament de votre propre chef.

Votre médecin vous demandera d'effectuer des analyses de sang à intervalles réguliers afin de vérifier l'efficacité d'action de votre médicament et de contrôler le fonctionnement de votre foie et de vos reins.

### Si vous avez pris plus de Xagrid que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Xagrid que vous n'auriez dû ou si une autre personne a pris votre médicament, consultez immédiatement un médecin ou un pharmacien. Montrez-lui la boîte de Xagrid.

### Si vous oubliez de prendre Xagrid

Prenez vos gélules dès constatation de votre oubli. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Xagrid peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. En cas d'inquiétude, consultez votre médecin.

##### ***Effets indésirables graves***

Peu fréquents : insuffisance cardiaque (les signes sont un essoufflement, une douleur thoracique, un gonflement des jambes dû à l'accumulation de liquide), anomalies sévères de la fréquence ou du rythme des battements de cœur (tachycardie ventriculaire, tachycardie supraventriculaire ou fibrillation auriculaire), inflammation du pancréas provoquant des douleurs abdominales et dorsales sévères (pancréatite), vomissement de sang ou selles sanglantes ou noires, diminution importante des taux de cellules sanguines pouvant entraîner une faiblesse, des ecchymoses, des saignements ou des infections (pancytopenie), hypertension pulmonaire (les signes sont un essoufflement, un gonflement des jambes ou des chevilles et éventuellement une coloration bleuâtre des lèvres et de la peau).

Rare : insuffisance rénale (volume d'urine émis faible ou arrêt de la production d'urine), crise cardiaque (infarctus du myocarde).

**Si vous remarquez l'un de ces effets indésirables, contactez immédiatement votre médecin.**

##### ***Effets indésirables très fréquents : peuvent affecter plus d'1 patient sur 10***

Maux de tête.

##### ***Effets indésirables fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10***

Vertiges, fatigue, battements de cœur forts, rapides ou irréguliers (palpitations), maux de cœur (nausée), diarrhée, maux d'estomac, gaz, vomissements, diminution du nombre de globules rouges (anémie), rétention d'eau ou éruption cutanée.

##### ***Effets indésirables peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100***

Sensation de faiblesse ou de malaise, pression artérielle élevée (hypertension), battements de cœur irréguliers, évanouissement, frissons ou fièvre, indigestion, perte d'appétit, constipation, contusion, saignements, gonflement (œdème), perte de poids, douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs dorsales, diminution ou perte partielle de la sensibilité ou sensation d'engourdissement, en particulier sur la peau, sensibilité anormale ou sensation de picotements ou fourmillements, insomnie, dépression, confusion, nervosité, bouche sèche, perte de mémoire, essoufflement, saignement de nez, infection pulmonaire grave avec fièvre, difficulté à respirer, toux, mucosités épaisses, perte des cheveux, décoloration ou démangeaison de la peau, impuissance, douleur thoracique, diminution du taux de plaquettes sanguines augmentant le risque de saignements ou d'ecchymoses (thrombocytopénie), accumulation de liquide autour des poumons ou augmentation des enzymes hépatiques. Votre médecin effectuera peut-être une analyse de sang qui risque d'indiquer un taux d'enzymes hépatiques élevé.

##### ***Effets indésirables rares : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000***

Saignement des gencives, prise de poids, douleur thoracique sévère (angor, ou angine de poitrine), maladie du muscle cardiaque (les signes sont une fatigue, une douleur dans la poitrine et des palpitations), augmentation du volume du cœur, accumulation de liquide autour du cœur, spasme douloureux des vaisseaux sanguins situés sur le cœur (au repos, généralement la nuit ou tôt le matin) (angor de Prinzmetal), perte de coordination, difficulté d'élocution, peau sèche, migraine, troubles visuels ou vision double, sifflement dans les oreilles, vertiges en position debout (en particulier en passant de la position assise ou allongée à la position debout), augmentation du besoin d'uriner pendant la nuit, douleur, symptômes pseudo-grippaux, somnolence, dilatation des vaisseaux sanguins, inflammation du côlon (gros intestin) (les signes sont : diarrhée avec généralement du sang et du mucus dans les selles, douleur à l'estomac et fièvre), inflammation de l'estomac (les signes sont une douleur, des nausées et vomissements), zones dans les poumons présentant une densité anormale, augmentation du taux de créatinine dans le sang pouvant être un signe de problèmes rénaux.

***Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés, mais on ne sait pas de façon exacte à quelle fréquence ils surviennent :***

- Battements de cœur irréguliers, pouvant engager le pronostic vital (torsades de pointes) ;
- Inflammation du foie ; les symptômes sont des nausées, des vomissements, des démangeaisons, une coloration jaune de la peau et des yeux, des selles claires et des urines foncées (hépatite) ;
- Inflammation des poumons (les signes sont : fièvre, toux, difficultés pour respirer, sifflement respiratoire, provoquant la formation de tissu fibreux dans les poumons) (alvéolite allergique, incluant pneumonie interstitielle et pneumopathie) ;
- Inflammation des reins (néphrite tubulo-interstitielle).
- Accident vasculaire cérébral (voir rubrique 2).

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xagrid**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Si votre médecin interrompt votre traitement, ne gardez pas les gélules restantes sauf autorisation de votre médecin. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xagrid**

La substance active est l'anagrélide. Chaque gélule contient 0,5 mg d'anagrélide (sous forme de chlorhydrate d'anagrélide).

Les autres composants sont :

Gélule : povidone (E1201), crospovidone, lactose anhydre, lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460) et stéarate de magnésium.

Enveloppe de la gélule : gélatine et dioxyde de titane (E171).

Encre d'impression : shellac, solution d'ammonium à forte concentration, hydroxyde de potassium (E525), oxyde de fer noir (E172).

### **Comment se présente Xagrid et le contenu de l'emballage extérieur**

Xagrid est présenté sous la forme de gélules opaques blanches, portant l'inscription 'S 063'.

Ce médicament est fourni en flacons contenant 100 gélules. Le flacon contient également un petit sachet scellé, qui contient un dessiccant pour protéger les gélules de l'humidité. Conserver le sachet scellé dans le flacon. Ne pas retirer ou ingérer le dessiccant.

## **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
D02 HW68  
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

### **España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

### **France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.