

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

pms-ANAGRELIDE

Capsules de chlorhydrate d'anagrélide

Capsules à 0,5 mg d'anagrélide (sous forme de chlorhydrate d'anagrélide), voie orale

Norme maison

Réducteur plaquettaire

PHARMASCIENCE INC.

6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale
06 JAN, 2006

Date de Révision :
28 MAR 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257756

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Dose oubliée](#)

03/2022

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

03/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE OF CONTENTS

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
03/2022	2
03/2022	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	13
8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	14
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	21
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	22
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	22
14	ESSAIS CLINIQUES	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
14.2	Résultats de l'étude.....	21
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	23
14.4	Immunogénicité	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-ANAGRELIDE (capsules de chlorhydrate d'anagrélide) est indiqué pour :

- le traitement de la thrombocytémie secondaire à un néoplasme myéloprolifératif, l'objectif étant de réduire la numération plaquettaire et le risque de thrombose et d'atténuer les symptômes qui en découlent, y compris les événements thrombo-hémorragiques.

pms-ANAGRELIDE est destiné à un usage chronique et n'a pas fait l'objet d'une évaluation pour le traitement des complications possiblement mortelles de la thrombocytémie aiguë.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de pms-ANAGRELIDE n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 16 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité de pms-ANAGRELIDE n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études portant spécifiquement sur les personnes âgées. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, y compris les ingrédients non médicinaux, ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- L'emploi de l'anagrélide est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, car il n'a jamais fait l'objet d'études dans cette population de patients. L'anagrélide doit être employé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée, étant donné que l'exposition à l'anagrélide est accrue de 8 fois chez ces patients ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Des torsades de pointes et de l'angor de Prinzmetal ont été signalés après la commercialisation ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le traitement par pms-ANAGRELIDE (capsules de chlorhydrate d'anagrélide) doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. La dose de départ recommandée est de 0,5 mg 4 fois/jour ou de 1,0 mg 2 fois/jour. Cette posologie doit être maintenue pendant au moins 1 semaine. La posologie doit ensuite être ajustée à la dose minimale efficace nécessaire pour réduire et maintenir une numération plaquettaire inférieure à 600 000/mcL et, idéalement, à la normale. La posologie ne doit jamais être augmentée de plus de 0,5 mg/jour sur une période de 1 semaine. La dose totale quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg/jour ou 2,5 mg en une dose unique ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). La décision de traiter les jeunes adultes souffrant d'une thrombocytopénie asymptomatique secondaire à un NMP doit être individualisée.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, on recommande d'amorcer le traitement par pms-ANAGRELIDE à la dose de 0,5 mg/jour durant au moins 1 semaine, tout en assurant un suivi étroit et régulier visant à détecter toute manifestation cardiovasculaire ou toxicité hépatique. L'augmentation de la posologie ne doit pas dépasser 0,5 mg/jour au cours d'une période de 1 semaine. On doit évaluer les risques et les bienfaits possibles du traitement par pms-ANAGRELIDE chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée avant d'amorcer le traitement. L'emploi de pms-ANAGRELIDE n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave; il est contre-indiqué dans cette population de patients ([2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

On ne prévoit pas que les différences observées sur le plan pharmacocinétique entre les patients âgés et les patients plus jeunes atteints de TE nécessiteraient la modification du schéma posologique recommandé dans le traitement par pms-ANAGRELIDE ([10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

Pour contrôler les effets de pms-ANAGRELIDE et prévenir l'apparition d'une thrombocytopénie, on recommande d'effectuer une numération plaquettaire tous les 2 jours pendant la première semaine de traitement et au moins 1 fois par semaine par la suite, jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte.

On observe généralement un effet sur la numération plaquettaire de 7 à 14 jours après le début du traitement (à une dose thérapeutique). On peut s'attendre à obtenir une réponse complète (numération plaquettaire \leq 600 000/mcL) après 4 à 12 semaines de traitement. Chez la majorité des patients, on obtient une réponse clinique à des doses de 1,5 à 3,0 mg/jour. Les patients chez qui l'on soupçonne une cardiopathie, une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique ou chez qui ces affections sont confirmées doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Arrêt du traitement

En cas d'interruption de l'administration ou d'abandon du traitement, l'effet de rebond sur la numération plaquettaire est variable, mais cette dernière commencera à augmenter dans les 4 jours qui suivent, pour revenir aux taux initiaux en 1 à 2 semaines et possiblement les dépasser. Par conséquent, la numération plaquettaire doit être surveillée fréquemment (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

4.4 Administration

pms-ANAGRELIDE est pris par voie orale, selon les directives d'un professionnel de la santé.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose au début du traitement, il doit communiquer avec son professionnel de la santé.

En cas d'oubli d'une dose durant le traitement de longue durée, la dose oubliée doit être prise dès que possible, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Le cas échéant, ne pas prendre la dose oubliée. Il ne faut pas prendre 2 doses à la fois.

En cas d'oubli de plusieurs doses pendant le traitement à long terme, le patient doit communiquer immédiatement avec son professionnel de la santé et doit faire l'objet d'une surveillance de la numération plaquettaire. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque thrombotique.

5 SURDOSAGE

Toxicité aiguë et symptômes

Il a été démontré que lorsqu'il est administré à des doses supérieures à celles recommandées, pms-ANAGRELIDE cause des baisses de la tension artérielle et une hypotension occasionnelle. Un faible nombre de rapports reçus après la commercialisation du produit ont fait état d'un surdosage intentionnel des capsules de chlorhydrate d'anagrelide. Parmi les symptômes signalés, mentionnons la tachycardie sinusale et les vomissements. Ceux-ci se sont résorbés grâce à un traitement symptomatique. Comme la réduction de la numération plaquettaire est liée à la dose de pms-ANAGRELIDE administrée, on peut s'attendre à ce qu'un surdosage entraîne une thrombocytopénie, ce qui pourrait occasionner des saignements. Dans le cas d'un surdosage, il est probable que celui-ci se manifeste par une toxicité cardiaque et une toxicité au niveau du système nerveux central.

Prise en charge et traitement

En cas de surdosage, il faut assurer un suivi étroit du patient. Il faut porter une attention particulière à la numération plaquettaire afin de déceler tout signe de thrombocytopénie. La posologie de pms-ANAGRELIDE doit être diminuée ou le traitement interrompu, tel qu'approprié, jusqu'à ce que la numération plaquettaire revienne à la normale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/ composition	Ingrédients nonmédicinaux
Orale	Capsules / 0,5 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, povidone et stéarate de magnésium. la coquille de la capsule contient : dioxyde de silice, dioxyde de titane, gélatine et lauryl sulfate de sodium.

0,5 mg

Chaque capsule en gélatine dure, blanche opaque, imprimés de « 0,5 mg » à l'encre noire sur le corps et la coiffe de la capsule, contient 0,5 mg d'anagrélide sous forme de chlorhydrate d'anagrélide, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, povidone et stéarate de magnésium. La coquille de la capsule contient : dioxyde de silice, dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium. Ils sont disponibles en bouteilles de 100 capsules et en bouteilles de 500 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La décision de traiter les jeunes adultes présentant une thrombocytémie asymptomatique secondaire à un néoplasme myéloprolifératif doit être individualisée.

L'interruption ou l'arrêt brusque du traitement par pms-ANAGRELIDE entraîne une élévation de la numération plaquettaire. À l'arrêt du traitement, on observe une élévation de la numération plaquettaire dans un délai de 4 jours.

Cancérogenèse et mutagenèse

Au cours d'une étude du pouvoir carcinogène, menée chez le rat durant 2 ans, on a observé, chez les femelles qui recevaient la dose de 30 mg/kg/jour (soit au moins 174 fois l'exposition mesurée par l'ASC chez l'être humain, suivant l'administration d'une dose de 1 mg, 2 fois par jour), une incidence plus élevée d'adénocarcinome de l'utérus, par rapport à celle qui a été enregistrée chez les rates témoins. Par ailleurs, les cas de phéochromocytomes bénins et malins étaient plus nombreux chez les mâles à toutes les doses (3 mg/kg/jour et plus) ainsi que chez les femelles recevant les doses de 10 et 30 mg/kg/jour (soit au moins 10 et 18 fois, respectivement, l'exposition mesurée par l'ASC chez l'être humain, suivant l'administration d'une dose de 1 mg, 2 fois par jour).

L'anagrélide n'a provoqué aucune augmentation détectable ou reproductible de l'effet mutagène lors du test d'Ames effectué *in vitro* sur des souches mutantes de *Salmonella typhimurium* ou lors de l'analyse de la mutagenèse du lymphome de la souris avec ou sans enzymes hépatiques du rat, responsables du métabolisme des médicaments.

De plus, on n'a observé aucune activité clastogène lors d'études *in vitro* réalisées sur des lymphocytes périphériques humains ou *in vivo* lors du test du micronoyau de l'érythrocyte de la moelle osseuse de la souris. L'anagrélide ne s'est pas avéré mutagène aux doses et aux concentrations administrées dans le cadre des études avec ou sans activation métabolique.

Cardiovasculaire

En raison des effets inotropes et chronotropes positifs de même que des effets indésirables cardiovasculaires de pms-ANAGRELIDE ([8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents connus de maladie cardiaque ou chez qui l'on soupçonne une affection cardiaque uniquement si les bienfaits escomptés justifient les risques potentiels.

On recommande de soumettre tous les patients à un examen cardiovasculaire (comprenant une échocardiographie et une électrocardiographie) avant d'amorcer le traitement. On devra ensuite exercer une surveillance étroite et effectuer des examens complémentaires au besoin tout au long du traitement. Chez l'humain, les doses thérapeutiques de pms-ANAGRELIDE peuvent occasionner des troubles cardiovasculaires, dont une vasodilatation, une tachycardie, des palpitations, un angor de Prinzmetal et une insuffisance cardiaque congestive.

L'anagrélide a été associé à une accélération de la fréquence cardiaque, d'où un allongement apparent de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme chez des volontaires sains. La portée clinique de cet effet est inconnue ([10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Effets du médicament sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc](#)).

La prudence s'impose lorsque l'anagrélide est administré à des patients qui présentent des facteurs de risque connus d'allongement de l'intervalle QT (p. ex., un syndrome du QT long congénital, des antécédents confirmés d'allongement de l'intervalle QTc acquis, la prise de médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QTc ou une hypokaliémie, car des épisodes de torsades de pointes ont été signalés après la commercialisation).

On doit également surveiller attentivement les patients chez qui la concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'anagrélide ou de son métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, pourrait être particulièrement élevée, p. ex., les patients qui présentent une insuffisance hépatique ([10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)) ou qui prennent des inhibiteurs de la CYP1A2 ([9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Hypertension artérielle pulmonaire

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été signalés chez des patients recevant de l'anagrélide. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation visant à déceler la présence de signes et de symptômes d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente avant le début d'un traitement par l'anagrélide, ainsi que durant le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Hématologique

L'emploi de chlorhydrate d'anagrélide en concomitance avec l'acide acétylsalicylique a été associé à la survenue d'hémorragies importantes (9 Interactions médicament-médicament).

Risque thrombotique

Il faut éviter un arrêt brusque du traitement ou une diminution importante de la dose d'anagrélide en raison du risque d'augmentation soudaine du nombre de plaquettes, laquelle peut entraîner des complications thrombotiques potentiellement mortelles, comme un infarctus cérébral ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Arrêt du traitement](#)). Des complications thrombotiques ont été signalées chez des patients à la suite d'un arrêt soudain ou d'une interruption du traitement (y compris lors d'interventions médicales) et chez des patients recevant des doses d'entretien, mais dont le nombre de plaquettes était supérieur à 600 000/mcL.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le métabolisme hépatique constitue la principale voie de clairance de l'anagrélide, c'est pourquoi on peut s'attendre à ce que la fonction hépatique puisse influencer sur ce processus. Étant donné que pms-ANAGRELIDE n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, il est contre-indiqué dans cette population de patients (2 CONTRE-INDICATIONS). L'exposition à l'anagrélide est accrue de 8 fois chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). On recommande d'administrer pms-ANAGRELIDE aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée seulement si, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques potentiels. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent faire l'objet d'un suivi étroit et régulier visant à détecter toute manifestation cardiovasculaire ou toxicité hépatique au cours du traitement par pms-ANAGRELIDE ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). On doit diminuer la posologie du médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Le traitement par pms-ANAGRELIDE nécessite un suivi clinique étroit. La numération plaquettaire doit être réalisée tous les 2 jours pendant la première semaine de traitement et au moins 1 fois par semaine par la suite jusqu'à ce que la dose d'entretien soit atteinte, l'objectif étant de surveiller les effets de pms-ANAGRELIDE et de prévenir la thrombocytopénie. À une dose thérapeutique, on observe un effet sur la numération plaquettaire dans les 7 à 14 jours après le début du traitement. L'intervalle nécessaire pour atteindre une réponse complète, définie comme une numération plaquettaire $\leq 600\ 000/\text{mL}$, variait entre 4 et 12 semaines. Chez la plupart des patients, on obtient une réponse thérapeutique à une dose variant entre 1,5 et 3,0 mg/jour.

En cas d'interruption de l'administration ou d'abandon du traitement, l'effet de rebond sur la numération plaquettaire est variable, mais cette dernière commencera à augmenter dans les 4 jours qui suivent, pour revenir aux taux initiaux en 1 à 2 semaines et possiblement les dépasser. Par conséquent, la numération plaquettaire doit être surveillée fréquemment.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, des analyses de la fonction rénale et de la fonction hépatique doivent être effectuées au moins 1 fois par mois ou lorsque le médecin le juge

nécessaire ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Les taux d'électrolytes (potassium, magnésium et calcium) doivent également être mesurés périodiquement.

Comme des cas d'hépatite ont été signalés au cours de la période de surveillance suivant la commercialisation du produit, on recommande de soumettre les patients à des analyses de la fonction hépatique (taux d'ALT et d'AST) avant d'entreprendre un traitement par l'anagrélide et à intervalles réguliers par la suite ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Rénal

pms-ANAGRELIDE ne doit être administré aux patients souffrant d'insuffisance rénale (créatinine ≥ 2 mg/dL) que si, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels du traitement l'emportent sur les risques potentiels. Ces patients doivent faire l'objet d'un suivi étroit ayant pour objectif de repérer tout signe de néphrotoxicité en cours de traitement par pms-ANAGRELIDE ([8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Respiratoire

Maladies pulmonaires interstitielles

Des maladies pulmonaires interstitielles (y compris l'alvéolite allergique, la pneumonie à éosinophiles et la pneumonie interstitielle) ont été signalées chez des patients traités par l'anagrélide après la commercialisation du produit. La plupart des cas comprenaient une dyspnée progressive associée à une infiltration pulmonaire. Ces épisodes sont survenus de 1 semaine à plusieurs années après l'instauration du traitement par l'anagrélide. Dans la plupart des cas, les symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement par l'anagrélide ([8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude contrôlée appropriée portant sur l'administration de pms-ANAGRELIDE à des femmes enceintes. pms-ANAGRELIDE ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Il n'est pas recommandé d'administrer pms-ANAGRELIDE à une femme enceinte ou en âge de procréer. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte au cours du traitement, on doit l'aviser du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être averties de ne pas devenir enceintes et d'utiliser un moyen de contraception au cours du traitement par pms-ANAGRELIDE. pms-ANAGRELIDE peut entraîner des lésions fœtales lorsqu'on l'administre à une femme enceinte. Des pertes de fœtus à l'implantation ainsi que des réductions du poids et de la survie des fœtus ont été observées chez des rates gravides qui ont reçu pms-ANAGRELIDE à des doses dépassant l'intervalle thérapeutique ([16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

On ignore si pms-ANAGRELIDE est excrété dans le lait maternel. Cependant, l'excrétion de substances issues de l'anagrélide dans le lait maternel a été démontrée chez la rate ([10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Toutefois, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il est possible que pms-ANAGRELIDE entraîne des effets indésirables graves chez le nourrisson. On recommande donc d'interrompre l'allaitement ou le traitement en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 16 ans): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude sur l'innocuité et l'efficacité de pms-ANAGRELIDE n'a été menée chez les personnes âgées. Des différences sur le plan pharmacocinétique ont été signalées entre les patients âgés et les patients plus jeunes qui sont atteints de thrombocytémie essentielle (TE) ([10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états physiologiques particuliers, Personnes âgées; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 942 patients présentant un néoplasme myéloprolifératif d'étiologies diverses (thrombocytémie essentielle [TE] : 551; polyglobulie primitive [PP] : 117; autre néoplasme myéloprolifératif [NMP] : 274). Bien que la plupart des effets indésirables signalés aient été bénins et qu'ils se soient atténués au cours du traitement par le chlorhydrate d'anagrélide, quelques effets indésirables graves ont tout de même été rapportés, notamment : insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, myocardiopathie, cardiomégalie, bloc auriculo-ventriculaire complet, fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral, péricardite, épanchement péricardique, épanchement pleural, infiltrations pulmonaires, fibrose pulmonaire, hypertension pulmonaire, pancréatite, ulcération duodénale/gastrique et crise d'épilepsie.

La durée moyenne du traitement par pms-ANAGRELIDE chez les patients atteints de TE, de PP, de leucémie myéloïde chronique (LMC) et d'autres NMP a été de 65, 67, 40 et 44 semaines, respectivement. Des 942 sujets traités par pms-ANAGRELIDE, 161 (17 %) ont dû être retirés de l'étude en raison d'effets indésirables ou de résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Parmi les effets indésirables qui ont donné lieu à une interruption du traitement, les suivants étaient les plus fréquents : céphalées, diarrhée, œdème, palpitations et douleurs abdominales. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables était de 17,9 pour 1 000 jours de traitement. La fréquence des effets indésirables augmentait proportionnellement à la dose de pms-ANAGRELIDE.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Des données sur les effets indésirables ont été obtenues dans le cadre de 3 essais cliniques menés auprès de 942 patients présentant des néoplasmes myéloprolifératifs traités par l'anagrélide.

Les effets indésirables les plus fréquents au cours des études cliniques sur pms-ANAGRELIDE ($\geq 5\%$ des 942 patients atteints d'un néoplasme myéloprolifératif) sont inclus dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables qui sont survenus chez $\geq 5\%$

	Chlorhydrate d'anagrélide	
Appareil cardiovasculaire	Palpitations	(26,1 %)
	Tachycardie	(7,5 %)
Appareil digestif	Diarrhée	(25,7 %)
	Nausées	(17,1 %)
	Flatulence	(10,2 %)
	Vomissements	(9,7 %)
	Anorexie	(7,7 %)
	Dyspepsie	(5,2 %)
Appareil respiratoire	Dyspnée	(11,9 %)
	Pharyngite	(6,8 %)
	Toux	(6,3 %)
Métabolisme	Œdème, autre Œdème périphérique	(20,6 %)
		(8,5 %)
Organisme dans son ensemble	Céphalées	(43,5 %)
	Asthénie	(23,1 %)
	Douleur abdominale	(16,5 %)
	Douleur, autre	(15,0 %)
	Fièvre	(8,9 %)
	Douleur thoracique	(8,0 %)
	Malaise	(6,4 %)
	Dorsalgies	(5,9 %)
Peau et annexes cutanées	Prurit	(5,5 %)
	Éruptions cutanées, y compris l'urticaire	(8,3 %)
Système nerveux	Étourdissements	(15,4 %)
	Paresthésies	(5,9 %)

8.3 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Tableau 3 : Effets indésirables qui sont survenus chez 1 à < 5 %

	Chlorhydrate d'anagrélide
Appareil cardiovasculaire	Angine de poitrine, arythmies, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique, maladie cardiovasculaire, migraine, syncope, thrombose, vasodilatation.
Appareil digestif	Constipation, douleurs gastro-intestinales, dysphagie, éructation, gastrite, hémorragie gastro-intestinale, mélæna, nausées et vomissements, sécheresse de la bouche.
Appareil génito-urinaire	Dysurie, hématurie, incontinence urinaire, infection urinaire, nycturie, pollakiurie, trouble des voies urinaires.
Appareil locomoteur	Arthralgies, arthrite, crampes dans les jambes, douleurs osseuses, myalgies.
Appareil respiratoire	Asthme, bronchite, épistaxis, maladie respiratoire, pneumonie, rhinite, sinusite.
Organes des sens	Acouphènes, amblyopie, anomalies du champ visuel, conjonctivite, diplopie, trouble de l'oreille, troubles oculaires, vision anormale.
Organisme dans son ensemble	Blessure accidentelle, cellulite, cervicalgie, frissons infection, photosensibilité, symptômes de la grippe.
Peau et annexes cutanées	Alopécie, coloration anormale de la peau, dermatose, sudation, ulcère cutané.
Système héмато-lymphatique	Anémie, ecchymoses, lymphadénome, thrombocytopénie.
Système hépatique	On a noté une numération plaquettaire inférieure à 100 000/mcL chez 84 patients (TE : 35; PP : 9; autres NMP : 40) et inférieure à 50 000/mcL chez 44 patients (TE : 7; PP : 6; autres NMP : 31) au cours du traitement par chlorhydrate d'anagrélide. La thrombocytopénie s'est résorbée rapidement après l'interruption du traitement.
Système nerveux	On a relevé une élévation des enzymes hépatiques chez 3 patients (TE : 2; autres NMP : 1) au cours du traitement par chlorhydrate d'anagrélide.
Troubles nutritionnels	Amnésie, confusion, dépression, insomnie, nervosité, somnolence. Déshydratation, gain pondéral, œdème, perte pondérale.

Des anomalies rénales sont survenues chez 15 patients (TE : 10; PP : 4; autres NMP : 1). On a décelé une insuffisance rénale chez approximativement 1 % des patients (TE : 6; PP : 4; autres NMP : 1) au cours du traitement par pms-ANAGRELIDE. Dans 4 cas, l'insuffisance rénale était possiblement imputable au traitement par pms-ANAGRELIDE. Les 11 autres patients souffraient déjà d'insuffisance

rénale et ont pu être traités avec succès par pms-ANAGRELIDE. On a administré pms-ANAGRELIDE sur une période de 2 à 12 mois à raison de 1,5 à 6,0 mg/jour. Aucun ajustement posologique n'a été requis pour cause d'insuffisance rénale.

Autres effets indésirables observés au cours de ces études cliniques ou d'autres études cliniques : hypoesthésie (fréquent), hypertension artérielle pulmonaire (peu fréquent), tachycardie supraventriculaire (peu fréquent), tachycardie ventriculaire (peu fréquent).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Les données sur lesquelles repose l'approbation initiale de l'indication ne sont pas disponibles.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Dans certains rapports de cas isolés, on a établi un lien de causalité entre des réactions pulmonaires aiguës (pneumonie d'hypersensibilité grave [alvéolite allergique], infiltrats / fibrose pulmonaires et dyspnée) et l'emploi d'anagrélide. On doit mettre fin au traitement par pms-ANAGRELIDE chez les patients qui présentent des réactions pulmonaires aiguës. Des cas de torsades de pointes et d'angor de Prinzmetal ont été signalés ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)). Des cas d'insuffisance cardiaque congestive, de cardiomyopathie, d'infarctus du myocarde et de néphrite tubulo-interstitielle ont été observés chez un petit nombre de patients traités par l'anagrélide. On a également rapporté des cas d'hépatite chez des patients ayant reçu de l'anagrélide. La fréquence de ces manifestations est inconnue.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'anagrélide est un inhibiteur de l'AMPC phosphodiesterase III (PDE III). Les effets de médicaments présentant des propriétés similaires, comme la milrinone, un agent à effet inotrope, peuvent être exacerbés par l'anagrélide.

9.4 Interactions médicament-médicament

Des études pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques limitées ont été menées pour évaluer le risque d'interactions entre l'anagrélide et d'autres médicaments. Des études d'interactions *in vivo* effectuées chez l'être humain ont démontré que la digoxine et la warfarine n'influent pas sur les propriétés pharmacocinétiques de l'anagrélide et que l'anagrélide n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques de la digoxine et de la warfarine.

À l'exception d'une étude portant sur l'acide acétylsalicylique dont les résultats sont présentés ci-dessous, aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée, avec les autres médicaments le plus souvent utilisés en association avec le chlorhydrate d'anagrélide lors des essais cliniques, soit l'acétaminophène, le furosémide, le fer, la ranitidine, l'hydroxy urée et l'allopurinol. La digoxine a été le médicament pour le cœur le plus souvent utilisé en

concomitance avec pms-ANAGRELIDE. Il n'existe aucune donnée clinique évoquant un risque d'interaction entre pms-ANAGRELIDE et ces médicaments couramment utilisés.

L'anagrélide est métabolisé du moins en partie par l'isoenzyme CYP1A2. On sait que la CYP1A2 est inhibée par plusieurs médicaments, dont la fluvoxamine et la ciprofloxacine, qui pourraient théoriquement avoir des effets défavorables sur la clairance de l'anagrélide et de son métabolite actif BCH24426. L'anagrélide présente une activité inhibitrice limitée envers la CYP1A2, d'où un risque d'interaction possible, en théorie, avec d'autres médicaments administrés conjointement et partageant ce mécanisme de clairance (p. ex., la théophylline). Les expériences menées *in vivo* chez l'animal et les tests effectués *in vitro* ont suggéré que les inducteurs de la CYP1A2 pourraient faire diminuer l'exposition à l'anagrélide. Les patients qui prennent des inducteurs de la CYP1A2 (p. ex., oméprazole) en concomitance pourraient devoir augmenter leur dose d'anagrélide pour compenser la diminution de l'exposition au médicament. On ne peut exclure le risque d'interactions médicament-médicament entre l'anagrélide et les substrats ou les inhibiteurs de la CYP1A2.

On a signalé un seul cas indiquant que le sucralfate pouvait entraver l'absorption de pms-ANAGRELIDE.

Deux études cliniques sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des sujets en bonne santé, soit une étude comportant l'administration concomitante de doses uniques d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique à raison de 1 mg et de 900 mg respectivement, de même qu'une étude comportant l'administration concomitante unquotidienne de doses répétées d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique à raison de 1 mg et de 75 mg respectivement. Ces études ont permis d'établir que l'administration concomitante de ces médicaments a entraîné, *ex vivo*, des effets inhibiteurs plus marqués sur l'agrégation plaquettaire que l'administration d'acide acétylsalicylique seul. Lors de l'étude comportant l'administration de doses répétées, l'anagrélide seule n'a pas produit d'effet sur l'agrégation plaquettaire, mais a accentué légèrement l'inhibition de l'agrégation plaquettaire provoquée par l'acide acétylsalicylique. Au cours des 2 premières heures suivant l'administration, on a constaté une diminution temporaire de l'agrégation plaquettaire surpassant les effets de l'acide acétylsalicylique seul. La pertinence clinique de cette interaction médicamenteuse chez les patients atteints de thrombocythémie essentielle est inconnue.

L'administration concomitante de doses uniques de 1 mg d'anagrélide et de 900 mg d'acide acétylsalicylique a été en général bien tolérée. On n'a observé aucun effet sur le temps de saignement, sur le temps de prothrombine (TP) ni sur temps de céphaline activée (TCA). Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été relevée entre l'anagrélide et l'acide acétylsalicylique. Lors de cette même étude, l'administration d'acide acétylsalicylique seul a inhibé, *ex vivo*, l'agrégation plaquettaire de façon marquée.

Administré à des doses thérapeutiques, l'anagrélide peut potentialiser les effets d'autres médicaments qui inhibent l'agrégation plaquettaire. Certains patients atteints de thrombocythémie essentielle qui recevaient en concomitance de l'acide acétylsalicylique et de l'anagrélide ont présenté des hémorragies importantes. Par conséquent, on doit évaluer les risques et les bienfaits potentiels de l'administration concomitante d'anagrélide et d'acide acétylsalicylique avant d'instaurer le traitement, surtout chez les patients qui présentent un risque élevé d'hémorragie et/ou une numération plaquettaire supérieure à $1000 \times 10^9/L$.

9.5 Interactions médicament-aliment

Après l'ingestion d'aliments, la Cmax de l'anagrélide a diminué de 14 %, mais son ASC_{0-∞} a augmenté de 20 %. Dans le cas de ces 2 paramètres, l'exposition consécutive à la prise d'aliments n'était pas équivalente à celle qu'on observe à l'état de jeûne. L'ingestion d'aliments a réduit de 29 % la Cmax du métabolite actif BCH24426, mais n'a pas eu d'effet sur son ASC_{0-∞}. Les effets les plus marqués des aliments se sont manifestés par un plus long décalage avant l'absorption (ou l'apparition, dans le cas du BCH24426), une réduction de la vitesse d'absorption et une atteinte plus tardive des concentrations plasmatiques maximales de l'anagrélide et du BCH24426.

On a constaté que le jus de pamplemousse inhibe l'isoenzyme CYP1A2 et que, par conséquent, il pourrait réduire la clairance de l'anagrélide.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mécanisme par lequel pms-ANAGRELIDE (capsules de chlorhydrate d'anagrélide) diminue la numération plaquettaire fait toujours l'objet de recherches. Des études sur des patients appuient l'hypothèse voulant que la baisse d'hypermaturation des mégacaryocytes menant à une réduction de la production des plaquettes soit liée à la dose. L'analyse de prélèvements sanguins obtenus chez des volontaires sains à qui on avait administré l'anagrélide a mis en évidence une perturbation de la phase post mitotique du développement mégacaryocytaire ainsi qu'une diminution de la taille et de la ploïdie des mégacaryocytes. Lorsqu'il est administré à des doses thérapeutiques, l'anagrélide n'influe pas de façon significative sur la numération des leucocytes ni sur les paramètres de la coagulation. L'anagrélide peut exercer un léger effet sur les paramètres érythrocytaires, mais cet effet n'a pas été jugé significatif sur le plan clinique.

On a constaté que l'anagrélide inhibe la PDE III contenue dans les plaquettes, et, par conséquent, accroît le taux d'AMPc, ce qui pourrait expliquer l'effet d'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Chez l'être humain, l'agrégation plaquettaire est inhibée à des doses supérieures à celles qui sont requises pour réduire le nombre de plaquettes. Deux principaux métabolites, l'un, actif, et l'autre, inactif, ont été décelés. Le métabolite actif, le BCH24426 ou 3-hydroxy-anagrélide, présente une puissance et une efficacité comparables à celles de l'anagrélide sur le plan de l'effet de réduction de la numération plaquettaire. L'exposition au 3-hydroxy-anagrélide (BCH24426), mesurée par l'ASC des concentrations plasmatiques, est environ 2 fois plus grande que l'exposition à l'anagrélide. Le métabolite inactif, le

RL603 ou 5,6-dichloro-3,4-dihydroquinazoline-2-ylamine, ne contribue pas à l'effet global de pms-ANAGRELIDE.

10.2 Pharmacodynamie

L'administration d'anagrélide par voie orale en une dose unique ou en doses multiples à des volontaires sains a entraîné une baisse liée à la dose, de la numération plaquettaire. De plus, ces effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Aucune variation cliniquement importante n'a été notée en ce qui a trait aux autres variables de l'étude, notamment : temps de saignement, temps de survie des plaquettes, morphologie de la moelle osseuse, tension artérielle, fréquence du pouls, analyse d'urines et électrocardiogramme. L'anagrélide est bien toléré à faible dose. Une dose de 5 mg d'anagrélide a occasionné une hypotension orthostatique et des étourdissements chez des volontaires sains. Toutefois, les doses de 1 à 2 mg par jour ont été bien tolérées.

Dans la majorité des cas, l'incidence des effets indésirables était liée à la dose. Les effets indésirables étaient bénins et transitoires et n'ont pas nécessité de traitement.

Chez 9 sujets à qui on avait administré 5 mg d'anagrélide par voie orale, on a observé une baisse de la tension artérielle en station debout (22/15 mm Hg), généralement accompagnée d'étourdissements. On a observé que des variations minimales de la tension artérielle suivant l'administration de 2 mg d'anagrélide.

L'évaluation pharmacologique de l'anagrélide et de ses métabolites a révélé que le 3-hydroxy-anagrélide (BCH24426) produit un effet inhibiteur comparable à celui de la molécule mère sur la mégakaryocytopoïèse – et, par conséquent, sur la formation des plaquettes –, alors que le RL603 est inactif. On a également constaté que l'anagrélide et le 3-hydroxy-anagrélide (BCH24426) inhibent la PDEIII, bien que le 3-hydroxy-anagrélide (BCH24426) ait été près de 40 fois plus puissant que la molécule mère, tandis qu'une fois de plus, le RL603 a été pratiquement inactif.

Effets du médicament sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc

On a évalué l'effet de deux doses uniques d'anagrélide (0,5 mg et 2,5 mg) sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc dans le cadre d'une étude contrôlée par un placebo et un agent actif, menée à double insu avec répartition aléatoire et permutation chez des hommes et des femmes en bonne santé.

Une accélération de la fréquence cardiaque liée à la dose a été observée durant les 12 premières heures du traitement, les valeurs les plus élevées ayant été enregistrées environ au moment où la concentration plasmatique du médicament était maximale. L'augmentation la plus marquée de la fréquence cardiaque moyenne a été notée deux heures après l'administration et atteignait 7,8 battements par minute (bpm) dans le groupe recevant la dose de 0,5 mg et 29,1 bpm dans le groupe à 2,5 mg.

Les deux doses du médicament ont été associées à un allongement apparent passager de l'intervalle QTc moyen durant les périodes où la fréquence cardiaque était accélérée; l'augmentation maximale de l'intervalle QTcF moyen (corrige selon la formule de Fridericia) se chiffrait à 5,0 ms deux heures après l'administration de la dose de 0,5 mg et à 10,0 ms une heure après l'administration de la dose

de 2,5 mg. Tout indique que cet allongement pourrait être attribuable à l'effet physiologique de la fréquence cardiaque accrue et au phénomène d'hystérésis de l'intervalle QT-RR correspondant, plutôt qu'à un effet direct du médicament sur la repolarisation cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) a été atteinte environ 1 heure après l'administration orale d'une dose d'anagrélide unique à raison de 1 mg ou 2 mg et se chiffrait entre 7 et 13 ng/mL.

À la suite d'une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'anagrélide administré à jeun ou non chez des sujets en bonne santé, on a observé une diminution de 14 % de la C_{max} et une augmentation de 20 % de l'ASC après l'administration d'une dose de 1 mg d'anagrélide avec des aliments. Dans le cas de ces 2 paramètres, l'exposition consécutive à la prise d'aliments n'était pas équivalente à celle qu'on observe à l'état de jeûne. L'ingestion d'aliments a réduit de 29 % la C_{max} du métabolite actif BCH24426, mais n'a pas eu d'effet sur son ASC_∞. Les effets les plus marqués des aliments se sont manifestés par un plus long décalage avant l'absorption (ou l'apparition, dans le cas du BCH24426), une réduction de la vitesse d'absorption et une atteinte plus tardive des concentrations plasmatiques maximales de l'anagrélide et du BCH24426.

Distribution

Les concentrations plasmatiques en fonction du temps à l'état d'équilibre ne révèlent aucune accumulation dans le plasma après l'administration de doses répétées d'anagrélide. L'administration à long terme (de 2 mois à plus de 5 ans) d'anagrélide par voie orale à raison de 2 à 4 mg/jour s'est traduite par des concentrations plasmatiques s'inscrivant dans la plage prévue à la suite de l'administration d'une dose unique.

Métabolisme

L'anagrélide est largement métabolisé; moins de 1 % du médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine. Chez des sujets à jeun, on a observé une demi-vie plasmatique de 1,3 heure après l'administration de 0,5 mg d'anagrélide.

Élimination

Chez l'humain, 61 % du traceur radioactif a été excrété au cours des 24 heures suivant l'administration de l'anagrélide, et plus de 90 % a été excrété au cours des 72 heures suivant l'administration. À la suite de l'administration chez l'humain d'une dose orale d'anagrélide marqué au ¹⁴C, 79 % du traceur radioactif a été excrété dans l'urine et 21 %, dans les fèces. L'excrétion urinaire de l'anagrélide a été monophasique, alors que la demi-vie plasmatique a été de 1 à 2 heures. Cette demi-vie pharmacocinétique concorde avec la fréquence d'administration clinique de 2 à 4 doses par jour. La demi-vie plasmatique du métabolite actif sur le plan pharmacologique, le 3-hydroxy-anagrélide (BCH24426), a été d'environ 3 heures. Les données indiquent que le traceur radioactif a été récupéré en totalité dans l'urine et les fèces au cours des 168 heures (7 jours) qui ont suivi l'administration d'une dose d'anagrélide par voie orale.

Sur le plan statistique, la quantité de métabolites de l'anagrélide excrétée dans l'urine au cours d'une période de 24 heures a été supérieure à la suite de l'administration du médicament chez les patients

à jeun que chez ceux qui ne l'étaient pas. Cependant, ces différences n'ont pas été jugées significatives sur le plan clinique.

L'administration à long terme (de 2 mois à plus de 5 ans) d'anagrélide par voie orale à raison de 2 à 3 mg/jour s'est traduite par des taux d'excrétion moyens du métabolite principal dans les échantillons d'urine recueillis au cours d'une période de 24 heures comparables à ceux qui ont été observés à la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 0,5 mg d'anagrélide.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Lors d'une étude ouverte réalisée auprès de patients atteints de thrombocytémie essentielle (17 enfants âgés de 7 à 14 ans et 18 adultes, dont 67 % étaient des personnes âgées de 65 ans ou plus), on a constaté que l'exposition normalisée en fonction de la dose et du poids corporel, la C_{max} et l'ASC de l'anagrélide étaient moins élevées chez les enfants/adolescents que chez les adultes (C_{max} 48 %, ASC_t 55%).

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés pour l'anagrélide et son métabolite chez des sujets adolescents/adultes et enfants/adolescents traités à raison de 0,5 mg, 2 fois par jour

Paramètre pharmacocinétique	Anagrélide		BCH24426	
	AA (n = 4) Moyenne (é.-t.)	EA (n = 4-6) Moyenne (é.-t.)	AA (n = 4) Moyenne (é.-t.)	EA (n = 4-6) Moyenne (é.-t.)
T _{max} (h)	1,9 (1,5)	3,9 (3,1)	2,4 (1,1)	4,0 (3,1)
C _{max} (ng/mL)	3,1 (1,3)	1,9 (0,6)	4,5 (1,8)	5,5 (2,8)
C _{min} (ng/mL)	0	0,03 (0,04)	0,2 (0,1)	0,4 (0,2)
ASC (ng.h/mL)	8,6 (3,3)	8,2 (3,3)	19,9 (3,7)	24,4 (8,3)
T _{1/2z} (h)	1,5 (0,5)	3,9 (3,7)	2,8 (0,7)	4,2 (1,6)
C _{moy} (ng/mL)	0,7 (0,3)	0,7 (0,3)	1,7 (0,3)	2,0 (1,7)
Fluctuation	4,3 (1,0)	3,2 (2,2)	2,5 (0,6)	1,1 (0,9)
Clairance orale apparente (mL/min)	1062 (315)	1169 (465)	429 (71)	1004 (455)

AA : groupe de sujets adolescents/adultes; EA : groupe de sujets enfants/adolescents

Personnes âgées

Les données pharmacocinétiques obtenues chez les patients âgés (de 65 à 75 ans) à jeun atteints de TE comparativement aux patients adultes (de 22 à 50 ans) à jeun indiquent que la C_{max} et l'ASC de l'anagrélide ont été, respectivement, de 36 % et 61 % plus élevées chez les patients âgés. En

revanche, la C_{max} et l'ASC du métabolite actif, le 3-hydroxy-anagrélide, ont été, respectivement, de 42 % et 37 % plus faibles chez les patients âgés. On croit que ces différences sont attribuables au fait

que la biotransformation présystémique de l'anagrélide en 3-hydroxy- anagrélide est plus faible chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Le métabolisme hépatique constitue la principale voie de clairance de l'anagrélide, c'est pourquoi on peut s'attendre à ce que la fonction hépatique puisse influencer sur ce processus. À cet effet, on a mené une étude pharmacocinétique ouverte chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (et ne présentant aucun autre trouble médical) comparativement à des patients sains. Chaque patient a reçu une dose unique de 1 mg d'anagrélide. Malgré le nombre limité de patients admis à cette étude, les résultats ont révélé que l'ASC_{0-∞} était près de 8 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (n=10) que chez les patients sains (n=10). Une forte corrélation a été établie entre les valeurs de l'ASC et les scores sur l'échelle de Child-Pugh (un indicateur de la gravité de l'insuffisance hépatique). Les évaluations pharmacocinétiques réalisées sur le 3-hydroxy-anagrélide (BCH24426, le métabolite actif de l'anagrélide) et sur le RL603 (le métabolite inactif de l'anagrélide) révèlent que l'ASC est environ 2 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée que chez les sujets sains. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou légère, car aucune étude n'a été menée chez ce type de patients.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 25 °C dans un contenant résistant à la lumière.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

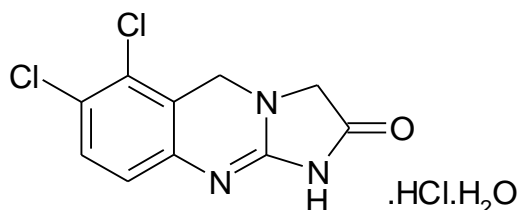
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate d'anagrélide

Nom chimique : monochlorhydrate de 6,7-dichloro-1,5-dihydroimidazo-[2,1-b]quinazolin-2 (3H)-one monohydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{10}H_7Cl_2N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ 310,59 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : une poudre non volatile de couleur blanc cassé.

Solubilité : Légèrement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide. Dans des solvants aqueux à une température de 25 °C et à un pH inférieur à 3, on a observé une augmentation de la solubilité de l'anagrélide au fur et à mesure que le pH diminuait. La solubilité à un pH de 0,96 était de 236 mcg/mL. Lorsque le pH variait entre 4 et 8, la solubilité de l'anagrélide est demeurée constante à 1,2 mcg/mL. À un pH supérieur à 8, la solubilité de l'anagrélide a augmenté en fonction du pH en raison de l'ionisation de la fraction quinazoline. La solubilité de l'anagrélide à un pH de 11,4 était de 992 mcg/mL.

pKa : Les valeurs de pKa se chiffraient entre 2,9 et 9,8.

Point de fusion : le point de fusion était supérieur à 300 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Au total, 942 patients atteints d'un NMP dont 551 patients atteints d'une thrombocytémie essentielle (TE), 117 patients d'une polyglobulie primitive (PP), 178 patients d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) et 96 atteints d'autres NMP ont été traités par l'anagrélide dans le cadre de 3 études cliniques. Parmi les patients atteints d'autres NMP, 87 souffraient d'une myélofibrose avec métaplasie myéloïde (MMM) et 9 présentaient un NMP idiopathique.

On a retenu les critères suivants pour repérer les patients atteints d'une TE, d'une PP, d'une LMC et d'une MMM :

TE

- Numération plaquettaire $\geq 900\ 000$ à 2 reprises
- Hyperplasie importante des mégacaryocytes dans la moelle osseuse
- Absence du chromosome Philadelphie
- Masse érythrocytaire normale
- Taux sériques de fer, ferritinémie et réserves médullaires de fer normales

LMC

- Numération granulocytaire $\geq 50\ 000/\text{mcl}$ soutenue, sans signe d'infection
- Numération absolue des basophiles $\geq 100/\text{mcl}$
- Signes d'hyperplasie de la lignée granulocytaire de la moelle osseuse
- Présence du chromosome Philadelphie
- Phosphatase alcaline leucocytaire \leq limite inférieure des valeurs de référence

PP[†]

- A1 augmentation de la masse érythrocytaire
- A2 saturation normale du sang artériel en oxygène
- A3 splénomégalie
- B1 numération plaquettaire $\geq 400\ 000/\text{mcl}$ en l'absence de carence en fer ou de saignement
- B2 leucocytose ($\geq 12\ 000/\text{mcl}$ en l'absence d'infection)
- B3 élévation de la phosphatase alcaline leucocytaire
- B4 élévation des taux sériques de B₁₂

MMM

- Myélofibrose de la moelle osseuse (hypocellulaire, fibreuse)
- Métaplasie mégacaryocytaire importante de la moelle osseuse
- Splénomégalie
- Anémie normochrome, normocytaire modérée ou sévère
- Numération leucocytaire variable (80 000 à 100 000/mcl)
- Thrombocytose
- Masse érythrocytaire variable; hématies en larmes
- Phosphatase alcaline leucocytaire normale à élevée
- Absence du chromosome Philadelphie

† Un diagnostic positif peut être posé en présence d'A1, A2 et A3. En l'absence de splénomégalie, un diagnostic positif peut être posé en présence d'A1, A2 et de 2 des 3 critères suivants : B1, B2 ou B3

14.2 Résultats de l'étude

Au fil du temps, on a noté une amélioration cliniquement significative des paramètres utilisés pour évaluer l'efficacité d'anagrélide chez les patients atteints d'une thrombocytémie secondaire à un néoplasme myéloprolifératif (NMP). L'anagrélide s'est avéré un traitement efficace pour la thrombocytose puisqu'il entraîne une baisse de la numération plaquettaire et permet ainsi de réduire l'incidence des symptômes associés à la thrombocytose. L'anagrélide est également efficace chez les patients qui ne répondent pas aux autres traitements contre la thrombocytose ou ne les tolèrent pas. Contrairement aux autres agents utilisés pour traiter la thrombocytose, l'anagrélide agit spécifiquement sur les plaquettes et n'exerce aucun effet clinique sur les concentrations plasmatiques des autres éléments figurés du sang.

Pour être admissibles aux études cliniques, les patients devaient avoir une numération plaquettaire $\geq 900\ 000/\text{mL}$ à 2 reprises ou $\geq 650\ 000/\text{mL}$ à 2 reprises associée à des symptômes de thrombocytémie. La durée moyenne du traitement par l'anagrélide pour la TE, la PP, la LMC et les autres NMP était de 65, 67, 40 et 44 semaines, respectivement. Vingt-trois pour cent (23 %) des patients ont été traités pendant 2 ans. Le traitement par l'anagrélide était amorcé à raison de 0,5 mg à 2,0 mg et administré toutes les 6 heures. Si la numération plaquettaire demeurait élevée, on pouvait augmenter la dose jusqu'à concurrence de 12 mg/jour. L'efficacité se définissait comme une baisse de la numération plaquettaire pouvant atteindre ou approcher le taux physiologique (150 000 à 400 000/mcL). Les critères de définition de la réponse clinique étaient les suivants : baisse de la numération plaquettaire à $\leq 600\ 000/\text{mL}$ ou d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de départ pendant une période d'au moins 4 semaines. Les sujets ayant fait l'objet d'un traitement de moins de 4 semaines ont été considérés comme « non évaluables ». Les résultats de ces études sont présentés ci-dessous :

Patients atteints d'une thrombocytose secondaire à un NMP Numération plaquettaire moyenne au cours du traitement par l'anagrélide

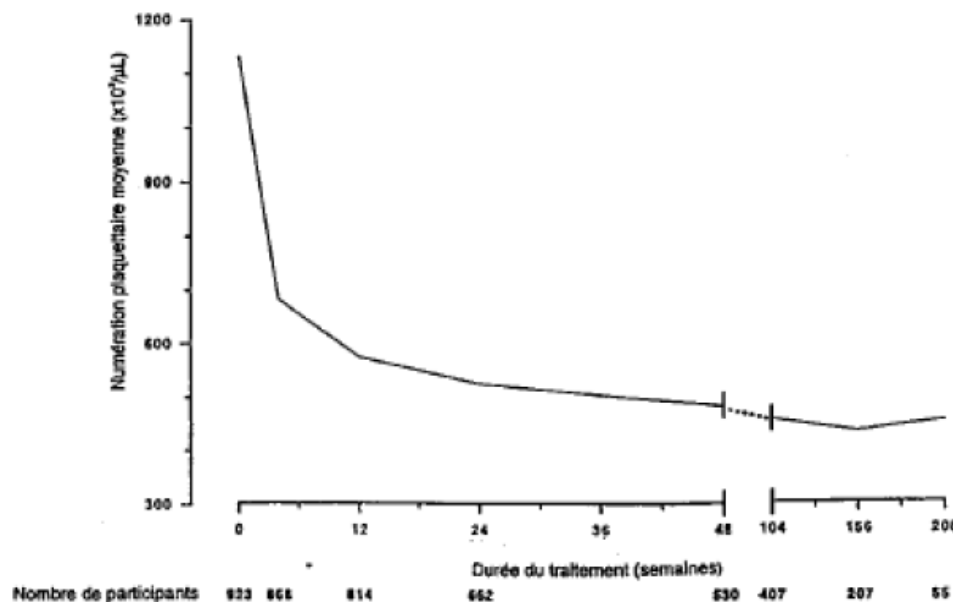


Tableau 5 : Patients atteints d'une thrombocytose secondaire à un néoplasme myéloprolifératif – Numération plaquettaire moyenne au cours d'un traitement par l'anagrélide

	Valeurs <u>de départ</u>	Durée du traitement						
		Semaines				Années		
		4	12	24	48	2	3	4
Moyenne*	1131	683	575	526	484	460	437	457
N	923 [†]	868	814	662	530	407	207	55

^x x 10³/ mL

[†] 942 sujets atteints d'un NMP ont participé à 3 études cliniques. On a consigné la numération plaquettaire chez 923 de ces sujets au cours de ces études.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de bioéquivalence randomisée, à dose unique à deux périodes et croisée comparant les capsules de pms-ANAGRELIDE à 0,5 mg (Pharmascience Inc.), et les capsules AGRYLIN^{MD} à 0,5 mg (Shire Biochem Inc.) a été conduite chez des hommes adultes volontaires et en santé dans des conditions de jeûne. Les données de bioéquivalence des 23 sujets ayant terminé l'étude sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau résumé des données comparatives de bioéquivalence pour une dose unique à jeun

Anagrélide (Dose unique de 1 mg - 2 X 0,5 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Teste ¹	Référence ²	% Rapport des moyenne géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
AUC _T (pg.h/mL)	8867,20 9425,10 (35,55)	9764,70 10290,93 (34,09)	90,8	85,5 – 96,4
AUC _I (pg.h/mL)	9024,40 9571,36 (35,04)	9919,80 10434,75 (33,61)	91,0	85,8 – 96,4
C _{MAX} (pg/mL)	3502,80 3798,80 (39,77)	3762,50 4105,98 (45,00)	93,1	81,0 – 107,1
T _{MAX} ³ (h)	1,25 (0,50-2,50)	0,84 (0,50-3,00)		
T _½ ⁴ (h)	1,38 (18,8)	1,40 (14,9)		

¹Capsules de pms-ANAGRELIDE (anagrelide sous forme de chlorhydrate d'anagrélide) 0,5 mg (Pharmascience Inc.)

²Capsules d'AGRYLIN^{MD} (anagrelide sous forme de chlorhydrate d'anagrélide) 0,5 mg (Shire Biochem inc.), vendu au Canada.

³ Expression de la médiane (étendue) seulement

⁴ Expression de la moyenne géométrique (CV %) seulement

14.4 Immunogénicité

Les données sur lesquelles repose l'approbation initiale de l'indication ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

L'administration à court terme de doses élevées d'anagrélide par voie orale pouvant atteindre 2500 mg/kg chez la souris et 1500 mg/kg chez le rat a provoqué une baisse de l'activité immédiatement après l'administration. Tous les animaux se sont rétablis en 1 ou 2 jours. L'administration de 500 mg/kg d'anagrélide par voie intrapéritonéale à des souris a causé la mort de tous les animaux en moins de jours. Toutefois, l'administration de 250 mg/kg d'anagrélide a entraîné une baisse de l'activité suivie d'un rétablissement en l'espace de 2 jours.

Chez le chien, on a observé une diarrhée de 4 à 5 jours après l'administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg/kg d'anagrélide et après 1 ou 2 jours lorsque les doses étaient portées à ≥ 50 mg/kg. Des vomissements ont également été signalés 2 jours après l'administration d'une dose de 100 mg/kg et le jour même de l'administration lorsque les doses étaient ≥ 500 mg/kg : tous les animaux se sont rétablis.

Après l'administration d'une dose unique par voie orale de 200 mg/kg d'anagrélide à des singes rhésus, on a noté des selles molles et une diminution temporaire de la prise de nourriture après 3 jours. Tous les singes se sont rétablis.

Ces résultats indiquent que la DL_{50} est > 2500 mg/kg chez la souris, > 1500 mg/kg chez le rat, > 800 mg/kg chez le chien et > 200 mg/kg chez les primates (singe rhésus).

Toxicité à long terme

On a administré l'anagrélide à des rats par gavage pendant 27 jours à raison de 50 à 1000 mg/kg/jour. On a noté des rougeurs aux oreilles, aux pattes et aux museaux des rats. Les effets liés à la dose observés à des doses de 1000 mg/kg/jour consistaient en une baisse de la numération plaquettaire, un retard du gain pondéral chez les mâles, une fibrose légère, une myocardite et une respiration laborieuse et/ou des râles. On a noté la mort de l'une des femelles. Dans le cadre d'une étude d'une durée de 94 jours, l'administration de 4 à 12 mg/kg/jour d'anagrélide a entraîné des lésions intestinales liées à la dose. À la dose la plus élevée, on a également noté une augmentation du poids du foie, des glandes surrénales et de la thyroïde par rapport au poids corporel total de l'animal.

Chez le chien, l'administration de doses croissantes d'anagrélide pouvant atteindre 3200 mg/kg sur une période de 7 jours a provoqué une diminution de la prise de nourriture. On a noté une baisse de la prise de nourriture à des doses aussi peu élevées que 100 mg/kg chez les femelles et 800 mg/kg chez les mâles. On a noté des signes cliniques de troubles digestifs. Tous les chiens ont présenté des selles molles, une diarrhée et, en bout de ligne, des vomissements au fur et à mesure que la dose augmentait. Lors d'une étude dans laquelle on a administré des doses orales répétées d'anagrélide pendant 28 jours chez le chien, les seules anomalies notées ont été la diarrhée et les vomissements à des doses de 500 à 800 mg/kg/jour.

Des études portant sur l'administration de doses multiples ont été menées chez les primates. On a administré par voie orale 10 mg/kg/jour d'anagrélide pendant 14 jours ou 4 à 12 mg/kg/jour pendant un maximum de 92 jours. On a noté les manifestations cliniques suivantes : diarrhée, vomissements, selles molles et/ou liquides et diminution de la prise de nourriture.

Des études de toxicité chronique ont été réalisées pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 mois chez le rat et le chien. Chez le rat, on a administré des doses de 120,5, de 361,5 et de 1205 mg/kg/jour d'anagrélide dans les aliments. On a noté les manifestations cliniques suivantes : posture voûtée; dilatation du vagin chez les femelles; gain/perte de poids; augmentation de la prise de nourriture; élévations faibles et transitoires du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration globulaire moyenne en hémoglobine, baisse de la numération plaquettaire chez les femelles; variations des paramètres sériques indicatifs d'une atteinte hépatique ou rénale légère ou modérée dans tous les groupes; augmentation de la cholestérolémie, baisse de la triglycéridémie, diminution des taux d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST) chez les mâles; élévation du taux de créatinine chez les mâles; légère hausse des taux d'azote uréique sanguin (BUN) et de créatinine chez les femelles; augmentation du volume des urines; augmentation significative du poids du foie et des reins par rapport au poids corporel et/ou au poids du cerveau chez tous les rats et augmentation du poids des surrénales par rapport au poids corporel et/ou au poids du cerveau chez les mâles; hyperplasie focale à la dose maximale et phéochromocytome à des doses \geq 361,5 mg/kg/jour.

On a relevé 24 morts au cours de l'étude (voir Tableau 5). Bien qu'aucune mort n'ait été imputable au traitement par l'anagrélide, les autopsies ont révélé des atteintes hépatiques et rénales.

Tableau 6 : Morts non planifiées

	Anagrélide (mg/kg/jour)			
	0	120,5	361,5	1205
Cause de la mort*				
Leucémie		1M	1M	
Néphropathie		2M		
Inflammation/infection et/ou hémorragie/thrombus	1M	2M	2M	2M; 1F
Insuffisance cardiaque				1M
Accident		1M	1F	
Inconnue		1F	3M	5M
Total	1M	6M; 1F	6M; 1F	8M; 1F

* Les résultats d'autopsie peuvent avoir révélé plus d'une pathologie chez un animal.

Dans le cadre d'une étude de toxicité chronique réalisée chez le chien, l'administration de doses répétées d'anagrélide variant entre de 10 et 600 mg/kg/jour a entraîné plusieurs manifestations cliniques dont : diarrhée et vomissements, diminution significative de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération plaquettaire; prédisposition à une augmentation du poids des reins chez les 2 sexes et augmentation du poids du foie chez les femelles. On a également décelé des manifestations cardiaques liées à la dose et se traduisant par des saignements minimes à marqués et une inflammation chronique du myocarde de l'oreillette droite et de la valvule mitrale de même que des modifications prolifératives dans certains vaisseaux cardiaques.

Cancérogénicité : Aux concentrations et aux doses administrées dans le cadre des études non cliniques sur la cancérogénicité, rien n'a indiqué que l'anagrélide était potentiellement mutagène pendant ou après l'activation métabolique ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse](#)).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

On a mené un éventail complet d'études de fécondité, de développement embryofœtal et de toxicité prénatale et postnatale chez le rat à des doses orales d'anagrélide allant de 30 à 900 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de fécondité et de développement embryofœtal précoce au cours de laquelle le médicament a été administré à des rates pendant 15 jours avant l'accouplement, durant l'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation inclusivement, une augmentation de l'incidence des pertes avant et après l'implantation entraînant une diminution du nombre moyen d'embryons par femelle a été observée à la dose de 30 mg/kg/jour. La dose sans effet observé (DSEO) a été établie à 10 mg/kg/jour. Les données concordent avec celles d'une étude réalisée précédemment pour évaluer la fécondité chez le rat, qui a révélé une diminution du nombre d'implantations et une augmentation du nombre de résorptions à toutes les doses évaluées (60, 120 et 240 mg/kg/jour).

Au cours des études sur le développement embryofœtal et la toxicité prénatale et postnatale, on a administré l'anagrélide à des rates gravides du 6^e au 15^e ou 18^e jour de gestation, du 6^e jour de gestation au 7^e jour de lactation ou du 15^e jour de gestation au 21^e jour de lactation. On a noté une diminution significative du nombre moyen de petits survivants au jour 1 après la mise bas chez les rates auxquelles on avait administré 60 et 120 mg/kg/jour d'anagrélide; aux jours 4 et 21 après la mise bas chez les rates auxquelles on avait administré 120 et 240 mg/kg/jour et au jour 7 après la mise bas dans le groupe 120 mg/kg/jour. On a noté une réduction significative du poids corporel moyen des petits au jour 1 après la mise bas dans tous les groupes de traitement, aux jours 4 et 7 après la mise bas aux doses de 120 et de 240 mg/kg/jour et au jour 14 après la mise bas à la dose de 240 mg/kg/jour. L'administration de l'anagrélide n'a toutefois pas altéré les valeurs moyennes suivantes : implantation de l'embryon, nombre de petits vivants par portée, nombre de portées comportant uniquement des ratons mort-nés, nombre de rates ayant perdu tous leurs ratons au cours de la période de lactation, proportion des sexes, observations cliniques et résultats d'autopsie.

À des doses \geq 240 mg/kg/jour, on a observé une augmentation du taux de mortalité des ratons aux jours 1 à 4 après la mise bas, une baisse du taux de survie jusqu'au jour 7 après la mise bas ainsi qu'une diminution du poids corporel moyen des ratons par portée.

On a noté une diminution du poids des fœtus allant de 5 à 7 % dans les groupes auxquels on avait administré 300 et 900 mg/kg/jour. On a observé des retards significatifs, mais réversibles de l'ossification fœtale à des doses \geq 100 mg/kg/jour. On n'a décelé aucune malformation fœtale à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour. La mort survenait lorsqu'on continuait à administrer l'anagrélide aux rates au cours de la mise bas et au début de la période de lactation.

Dans le cadre d'études sur le développement embryofœtal menées chez des lapines gravides, on a administré des doses d'anagrélide allant de 30 à 480 mg/kg/jour par voie orale du 6^e au 18^e jour de

gestation. Les doses ≥ 60 mg/kg/jour ont provoqué une perte de poids, une diminution marquée de la prise de nourriture, une diminution du nombre de petits vivants par portée et une augmentation en nombre et en pourcentage des résorptions fœtales par portée. Des animaux sont morts dans tous les groupes de traitement. On a aussi noté 2 malformations fœtales, la première dans le groupe 30 mg/kg/jour et l'autre dans le groupe 240 mg/kg/jour. Dans le cadre d'une autre étude similaire, on a administré des doses d'anagrélide variant entre 1 et 20 mg/kg/jour. On a noté une hausse significative du gain pondéral aux doses de 10 et de 20 mg/kg/jour alors que la prise de nourriture a été substantiellement réduite au cours de la période d'administration de l'anagrélide. Aucun des événements suivants n'a été signalé à des doses orales d'anagrélide ≤ 20 mg/kg/jour : mort, avortement, mise bas prématurée, modification des paramètres de la portée et malformations fœtales.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Sur le plan clinique, pms-ANAGRELIDE (capsules de chlorhydrate d'anagrélide) est un réducteur plaquettaire efficace et hautement spécifique. Les effets de l'anagrélide sur les plaquettes sont entièrement réversibles. De plus, l'anagrélide n'exerce pas d'effet cliniquement significatif sur les autres éléments figurés du sang. Ces résultats ont été observés lors d'études cliniques et précliniques.

Les données de pharmacologie préclinique confirment que l'anagrélide agit spécifiquement sur les plaquettes. Bien que l'anagrélide se soit avéré un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, il n'a exercé aucun effet significatif sur les autres éléments figurés du sang. Parmi les autres effets pharmacologiques importants associés à l'administration de l'anagrélide, citons l'hypotension et un effet inotrope positif.

Mode d'action

L'anagrélide est un antiplaquettaire hautement sélectif. Des études *in vitro* portant sur la mégakaryocytopoïèse chez l'être humain ont suggéré que l'activité thrombocytopénique *in vivo* résulte principalement d'un effet inhibiteur sur la phase post-mitotique de la maturation mégakaryotique.

L'anagrélide a inhibé la mégakaryocytopoïèse provoquée par la thrombopoïétine de façon proportionnelle à la dose, la CI50 étant d'environ 30 nM (= 7,7 ng/mL), ce qui concorde avec la Cmax *in vivo* de 7 à 13 ng/mL par suite de l'administration de doses de 0,5 à 1 mg. Trois études *in vivo* chez l'humain, dont les résultats ont été publiés sous forme de résumé, ont confirmé que l'anagrélide réduisait le nombre de plaquettes en circulation chez les sujets atteints d'une thrombocytopénie en inhibant la maturation et la ploïdie des mégacaryocytes.

Effet sur la numération plaquettaire

L'effet de l'anagrélide sur la numération plaquettaire a été démontré dans le cadre d'un nombre restreint d'études chez l'animal. Dans une étude réalisée chez des rats Sprague-Dawley auxquels on avait administré 1000 mg/kg d'anagrélide pendant 27 jours, on a noté une baisse de la numération plaquettaire chez les mâles. Dans une autre étude chez le rat, on a observé une baisse de la numération plaquettaire chez toutes les femelles auxquelles on avait administré des doses de 120,5, de 361,5 et de 1205 mg/kg/jour de chlorhydrate d'anagrélide pendant 1 an. On a noté une diminution de la numération plaquettaire par rapport aux valeurs de départ de l'ordre de 30 à 54 % chez des Beagles mâles auxquels on avait administré l'anagrélide et de 23 à 40 % chez des Beagles femelles auxquelles on avait administré pendant 1 an des doses de 10, de 300 et de 600 mg/kg/jour.

Études sur l'effet antithrombotique

L'effet antithrombotique de l'anagrélide a été démontré chez 4 espèces animales : le rat, le lapin, le chien et le singe rhésus. L'anagrélide s'est avéré un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire puissant et à large spectre dont les effets sont proportionnels à la dose. Son effet anticoagulant est 50 fois plus puissant que celui de l'acide acétylsalicylique. On a également noté que l'administration concomitante de l'anagrélide et de l'héparine produisait un effet synergique sur l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Pharmacologie cardiovasculaire

Les données de pharmacologie préclinique cardiovasculaire ont été tirées d'études menées chez 4 espèces animales : le rat, le cobaye, le furet et le chien.

Ces études ont révélé que l'anagrélide exerce directement un effet inotrope positif important de même qu'un effet vasodilatateur. De plus, l'anagrélide occasionne une baisse liée à la dose de la tension artérielle moyenne ainsi qu'une hausse réflexe de la fréquence cardiaque. Chez le chien, l'anagrélide s'est avéré un puissant vasodilatateur et un agent cardiotonique. Tous ces effets ont été observés à des doses plus élevées que la dose recommandée, qui est de 2,0 mg/jour.

Études de pharmacologie générale

Les effets pharmacologiques généraux de l'anagrélide ont été étudiés chez 5 espèces animales : le rat, le cobaye, le furet, le lapin et le chien. Ces études ont permis de conclure que l'anagrélide exerce les effets suivants :

- antagonisme compétitif simple des récepteurs périphériques de la 5-HT dans les fundus de rats;
- diminution de la natriurèse et de l'élimination du chlore chez les rats normotendus et hyperhydratés;
- prolongation du temps de saignement proportionnel à la dose mise en évidence par un modèle de dérivation extracorporelle chez le cobaye;
- aucune modification comportementale ou neurologique chez le chien conscient;
- faible dilatation des voies aériennes observée chez le chien anesthésié;
- inhibition de l'activité de l'AMPC phosphodiesterase et de la GMPc phosphodiesterase mise en évidence par un modèle de sonification et de surnageant;
- inhibition de l'activité de l'AMPC phosphodiesterase mise en évidence par un autre modèle de sonification et de surnageant;
- élévation du taux d'AMPC et du ratio des protéines kinases dépendantes de l'AMPC (cA-PK) objectivée par un modèle de plaquettes humaines lavées;
- inhibition de l'activité de la phosphodiesterase plaquettaire entraînant une élévation du taux d'AMPC mise en évidence par un modèle de plaquettes intactes.

Pharmacocinétique

Des études visant à évaluer l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) chez 3 espèces (le rat, le chien, le singe et l'humain) ont révélé que l'anagrélide administré par voie orale est bien absorbé, largement distribué dans les tissus, presque entièrement métabolisé et excrété dans l'urine.

Au cours d'une étude menée chez des rates gravides ou ayant mis bas qui ont reçu de l'anagrélide marqué au ¹⁴C, les substances issues de l'anagrélide se retrouvaient dans le lait maternel et y étaient encore sécrétées au moment du dernier échantillonnage, à 24 heures.

Le singe est l'animal qui ressemble le plus à l'homme en ce qui a trait aux voies, au taux et à l'importance de l'excrétion. Les profils des métabolites urinaires chez l'humain et chez l'animal étaient similaires sur le plan qualitatif. Les 3 principaux métabolites présents dans l'urine chez l'humain ont été retrouvés dans l'urine chez les animaux, mais généralement en quantité moindre chez l'animal.

Après administration d'anagrélide marqué au ¹⁴C par voie orale à des singes, on a noté une absorption rapide, la concentration plasmatique maximale ayant été atteinte après 4 à 8 heures. Soixante-seize pour cent (76 %) de la dose d'anagrélide administrée sous forme de capsule est absorbée par l'intestin. L'anagrélide est principalement éliminé dans l'urine. Six jours après l'administration d'anagrélide marqué, le taux cumulatif moyen d'excrétion urinaire du traceur radioactif était de 61 %.

L'anagrélide est éliminé dans une moindre mesure dans les fèces. Le taux moyen d'excrétion fécale, 6 jours après l'administration d'anagrélide, était de 31 % chez le singe. Moins de 3 % de la molécule mère a été retrouvée sous forme inchangée dans l'urine. On a observé chez les primates une biodisponibilité de 92 % ainsi qu'une demi-vie terminale de 2 jours relative à la radioactivité totale.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

AGRYLIN^{MD}, Capsules, 0.5 mg, numéro de control de la présentation 255170, monographie de produit, Takeda Canada Inc., 26 janvier, 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

pms-ANAGRELIDE

Capsules de chlorhydrate d'anagrélide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **pms-ANAGRELIDE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **pms-ANAGRELIDE**.

Mises en garde et précautions importantes

Les troubles cardiaques graves suivants ont été signalés chez des personnes prenant pms-ANAGRELIDE :

- **Torsades de pointes (rythme cardiaque irrégulier potentiellement mortel)** : étourdissements, évanouissement, palpitations cardiaques, douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides, essoufflement, sueurs froides, nausées.
- **Angor de Prinzmetal** : spasme douloureux des vaisseaux sanguins du cœur (survenant au repos, habituellement le soir ou tôt le matin).

Si vous présentez l'un des symptômes mentionnés ci-dessus pendant la prise de pms-ANAGRELIDE, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Pourquoi pms-ANAGRELIDE est-il utilisé?

- pms-ANAGRELIDE est utilisé chez les patients de 16 ans et plus présentant une thrombocytémie due à un néoplasme myéloprolifératif. La thrombocytémie est un trouble caractérisé par un nombre trop élevé de plaquettes sanguines (petites cellules responsables de la coagulation du sang). Le néoplasme myéloprolifératif se caractérise par la prolifération excessive d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines.
- Le fait d'abaisser le nombre de plaquettes permet d'atténuer les symptômes, notamment les manifestations graves liées au blocage des vaisseaux sanguins et aux saignements.

Comment pms-ANAGRELIDE agit-il?

Le mécanisme par lequel pms-ANAGRELIDE diminue le nombre de plaquettes dans l'organisme n'est pas entièrement élucidé. On croit que pms-ANAGRELIDE réduit le nombre de plaquettes en agissant sur les mégacaryocytes (les cellules produisant les plaquettes). Son action ralentit la production de plaquettes.

Bien que pms-ANAGRELIDE réduise le nombre de plaquettes pour le ramener plus près de la normale, il n'affecte pas le processus naturel de la coagulation du sang.

Quels sont les ingrédients dans pms-ANAGRELIDE?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate d'anagrélide

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose, povidone et stéarate de magnésium. La coquille de la capsule contient : dioxyde de silice, dioxyde de titane, gélatine et laurylsulfate de sodium.

pms-ANAGRELIDE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules de 0,5 mg

Ne prenez pas pms-ANAGRELIDE si :

- vous présentez une maladie du foie grave;
- vous présentez une allergie connue à l'anagrélide ou à l'un ou à l'autre des ingrédients non médicinaux entrant dans la composition de pms-ANAGRELIDE (voir la rubrique « Quels sont les ingrédients dans pms-ANAGRELIDE? ») ou de son contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-ANAGRELIDE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- présentez un allongement de l'intervalle QT (signal électrique anormal du cœur) depuis votre naissance ou des antécédents familiaux de ce trouble (observé à l'ECG, un test qui enregistre l'activité électrique du cœur), vous prenez d'autres médicaments qui entraînent des anomalies à l'ECG, ou vous avez des taux sanguins d'électrolytes (p. ex., potassium, magnésium ou calcium) faibles;
- avez une maladie du foie, une maladie du poumon, une maladie du rein ou une maladie de cœur;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

pms-ANAGRELIDE et acide acétylsalicylique (AAS): L'utilisation de pms-ANAGRELIDE avec l'acide acétylsalicylique (AAS) a été associée à un risque de saignement important. Informez votre professionnel de la santé que vous prenez de l'AAS. Prévenez-le également si vous présentez un risque élevé de saignement. Avant de commencer le traitement, votre professionnel de la santé évaluera les risques et les bienfaits possibles du traitement par pms-ANAGRELIDE en association avec l'AAS.

Grossesse et allaitement :

- pms-ANAGRELIDE n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou apte à avoir des enfants.
- pms-ANAGRELIDE peut nuire au bébé à naître. Vous ne devez pas devenir enceinte pendant que vous prenez pms-ANAGRELIDE. Avant de commencer le traitement par pms-ANAGRELIDE, votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par pms-ANAGRELIDE. Si vous pensez être enceinte, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter, dites-le à votre professionnel de la santé. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez pms-ANAGRELIDE, car ce médicament peut causer des effets secondaires graves chez votre enfant.

Analyses de sang : pms-ANAGRELIDE peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Avant et pendant votre traitement par pms-ANAGRELIDE, votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses de sang afin de surveiller de près votre numération plaquettaire et d'évaluer le fonctionnement de votre foie et de vos reins.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Les personnes qui conduisent un véhicule ou utilisent de la machinerie doivent faire preuve de prudence.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec pms-ANAGRELIDE :

- les médicaments qui peuvent perturber le rythme cardiaque
- l'acide acétylsalicylique (AAS), utilisée pour soulager la douleur et réduire la fièvre
- la fluvoxamine, un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) utilisé pour traiter la dépression
- la ciprofloxacine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes
- l'oméprazole, utilisé pour traiter les troubles digestifs, comme les ulcères et le reflux gastrique
- la théophylline, utilisée pour traiter les troubles respiratoires, comme la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et l'asthme
- la milrinone, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque
- le sucralfate, utilisé pour traiter les ulcères

Le jus de pamplemousse peut également interagir avec pms-ANAGRELIDE.

Comment prendre pms-ANAGRELIDE :

- Prenez ce médicament en suivant les directives de votre professionnel de la santé.
- Pour éviter les effets secondaires graves, ne cessez pas de prendre pms-ANAGRELIDE ou ne modifiez pas la dose sans d'abord consulter votre professionnel de la santé.

Dose habituelle (16 ans et plus):

Dose initiale : 2 mg par jour, soit une dose de 0,5 mg 4 fois par jour ou une dose de 1 mg 2 fois par jour.

Votre professionnel de la santé augmentera lentement votre dose jusqu'à ce qu'il trouve la dose appropriée.

Surdosage :

Une surdose d'anagrelide pourrait entraîner une réduction du nombre de plaquettes, ce qui pourrait occasionner des saignements et une baisse de la tension artérielle.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de pms-ANAGRELIDE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose au début du traitement, informez-en votre professionnel de la santé. Si vous oubliez de prendre une dose durant le traitement de longue durée, prenez-la dès que vous vous en apercevez, à moins que le moment soit venu de prendre la dose suivante. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Il ne faut pas prendre 2 doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-ANAGRELIDE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez pms-ANAGRELIDE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effet secondaires possibles :

Douleurs abdominales, douleur au dos, toux, troubles digestifs, maux de tête, diarrhée, fatigue, fièvre, gaz, perte d'appétit, malaises, nausées, douleurs, rougeurs et démangeaisons de la peau, maux de gorge, picotements, vomissements, étourdissements.

D'autres effets secondaires peuvent également se produire : ecchymoses (bleus), frissons, constipation, sécheresse de la bouche, troubles de l'oreille (tintement d'oreilles), bouffées vasomotrices (rougeur de la peau), symptômes de la grippe, perte de cheveux, infection, infection des sinus, insomnie (difficulté à dormir), douleurs musculaires et douleurs osseuses, douleur à la nuque, nervosité, problèmes respiratoires, variations du poids, troubles cutanés, transpiration.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Douleur à la poitrine		✓	
Palpitations : battements de cœur irréguliers ou très forts		✓	
Œdème : enflure des pieds ou des chevilles		✓	
Difficulté à respirer ou essoufflement			✓
COURANT			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Saignements		✓	
Sang dans les selles ou l'urine		✓	
Formation d'un caillot : enflure, douleur et rougeur dans un bras ou une jambe pouvant être chaud au toucher, douleur thoracique soudaine, difficulté à respirer et palpitations			✓
Confusion		✓	
Déshydratation		✓	
Dépression : incapacité à se concentrer, humeur sombre		✓	
Asthme : difficulté à respirer		✓	
Difficulté à avaler		✓	
Battements de cœur rapides ou irréguliers		✓	
Infection respiratoire (pneumonie ou bronchite) : fièvre, toux, douleurs à la poitrine, essoufflement		✓	
Hypertension artérielle (haute pression)		✓	
Hypoesthésie : diminution ou perte de sensibilité, ou sensation d'engourdissement		✓	
Irritation ou infection de l'œil	✓		
Perte de conscience			✓
Perte de mémoire		✓	
Hypotension artérielle (basse pression) : sensation de tête légère, étourdissements, essoufflement, évanouissement; peut survenir au moment de se lever d'une position assise ou couchée		✓	
Saignements de nez		✓	
Maladie cardiaque ou insuffisance cardiaque : enflure des jambes ou des chevilles, ou difficulté à respirer			✓
Troubles de la vue		✓	
Troubles urinaires		✓	
RARE			
Tachycardie supraventriculaire, tachycardie ventriculaire : battements cardiaques irréguliers et anormalement rapides			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypertension artérielle pulmonaire : essoufflement, enflure des jambes ou des chevilles, lèvres et peau de teinte bleutée			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles pulmonaires d'origine allergique : toux, difficulté à respirer, essoufflement, fièvre, frissons, courbatures			✓
Problèmes au foie : nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, fatigue inhabituelle		✓	
Problèmes aux reins : diminution des mictions, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		✓	
Torsades de pointes (rythme cardiaque irrégulier potentiellement mortel) : étourdissements, évanouissements, palpitations cardiaques, douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides, essoufflement, sueurs froides, nausées			✓
Angor de Prinzmetal : spasme douloureux des vaisseaux sanguins du cœur (survenant au repos, habituellement le soir ou tôt le matin)			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver ce produit à une température de 15 °C à 25 °C dans un contenant opaque (ne laissant pas passer la lumière).

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

Pour en savoir davantage au sujet de pms-ANAGRELIDE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), u en communiquant avec le promoteur, Pharmascience Inc., au : 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 28 mars 2022