

Hampshire International Business Park  
Chineham Basingstoke  
Hampshire RG24 8EP UK  
Tel: +44 1256 894000  
Fax: +44 1256 894711  
<http://www.shire.com>



SHIRE France  
88, rue du Dôme  
92514 Boulogne cedex

## **CONFIDENTIEL**

23 janvier 2013

Réf : EU/1/04/295/001 – S/048 - FR

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

Madame, Monsieur,

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

### **Résumé**

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

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

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

### **Informations supplémentaires sur le risque**

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

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

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

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

### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### *Cardiovasculaire*

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

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

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

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

### **Recommandations pour les professionnels de santé**

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

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

- > 60 ans d'âge ou
- numération plaquettaire > 1 000 x 10<sup>9</sup>/l ou
- antécédents thrombo-hémorragiques.

### Déclaration des effets indésirables

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

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

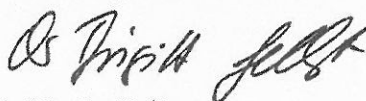
Pour toutes questions ou pour toute information complémentaire concernant l'utilisation de Xagrid, veuillez contacter le service Information médicale de Shire :

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

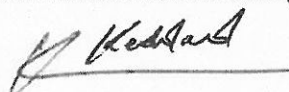
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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



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



Dr. Karim Keddad  
Directeur médical

### Pièce jointe

Version révisée du RCP avec les modifications surlignées