

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION

**ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du cancer du sein chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs :

- soit en traitement adjuvant
- soit à un stade avancé.

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

- . Chez la femme adulte, un comprimé de 1 mg par jour.
- . En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

En traitement adjuvant, il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

##### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité connue à l'un des composants, y compris au principe actif (voir section 6.1 Incompatibilités).
- Administration concomitante d'Arimidex et d'une oestrogénothérapie (voir section 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Insuffisance hépatique et rénale sévères (voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulière d'emploi).
- Femme pré-ménopausées (voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulière d'emploi).
- Grossesse et allaitement (voir section 4.6 Grossesse et allaitement).

##### 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

La tolérance et l'efficacité du produit n'ayant pas été établies chez l'enfant l'utilisation d'Arimidex est déconseillée chez ces patients.

Arimidex abaissant le taux des oestrogènes circulants, il peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Les femmes présentant une ostéoporose ou à risque d'ostéoporose doivent avoir une évaluation de leur densité minérale osseuse par ostéodensitométrie au début du traitement et à la fin de la première année puis à intervalles réguliers ensuite. Si nécessaire, un traitement ou une prévention de l'ostéoporose seront mise en place et contrôlés régulièrement.

Des augmentations légères du cholestérol total ont été observés chez des patientes traitées par Arimidex. Les patientes présentant une pathologie coronarienne avérée ou des facteurs de risque cardiovasculaires devront faire l'objet d'un contrôle lipidique et être traitées selon les recommandations en vigueur.

Il n'a pas de bénéfice supplémentaire apporté par l'anastrozole par rapport au tamoxifène chez les patientes qui ont reçu une chimiothérapie.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

##### **Interaction contre-indiquée**

Il convient d'éviter l'administration concomitante d'Arimidex et du tamoxifène et/ou des autres traitements contenant des oestrogènes, compte tenu du risque d'inversion de l'action pharmacologique de ce dernier.

Tamoxifène et/ou les autres traitements contenant des oestrogènes ne doivent pas être co-administré avec Arimidex.

##### **Interactions à prendre en compte**

Les études cliniques d'interaction conduites avec l'antipyrine et la cimétidine indiquent qu'il est peu probable que l'administration concomitante d'Arimidex et d'autres produits entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine le cytochrome P450.

A ce jour, il n'existe aucune information quant à l'utilisation clinique d'Arimidex en association avec d'autres médicaments anti-cancéreux.

Il n'a pas été observé d'interaction cliniquement significative avec les bisphosphonates.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Arimidex est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement.

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il a été signalé des cas d'asthénie et de somnolence associés à l'utilisation d'Arimidex. La prudence est donc recommandée dans le cadre de la conduite d'automobiles ou de l'utilisation de machines lors de la persistance de ce type de symptômes.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables se sont avérés généralement peu à modérément sévères, et n'ont que rarement donné lieu à l'arrêt du traitement.

Effets liés à l'activité pharmacologique du produit : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et raréfaction des cheveux.

Ont également été signalés : troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), asthénie, somnolence, arthralgie, raideur articulaire, céphalées ou éruptions cutanées incluant de très rares cas d'atteintes cutanéomuqueuses du type érythème multiforme ou syndrome de Stevens Johnson.

Des modifications hépatiques (augmentation des gamma-GT ou, plus rarement, des phosphatases alcalines) ont été décrites chez des patientes porteuses d'un cancer du sein à un stade avancé, avec, pour la plupart, des métastases hépatiques et/ou osseuses. L'imputabilité au traitement n'a pu être établie.

De légères augmentations du cholestérol total ont été observées.

Des saignements vaginaux ont été signalés peu fréquemment, principalement lors des premières semaines qui ont suivi le relais du traitement hormonal existant par Arimidex. Si les saignements persistent, un examen gynécologique doit être pratiqué.

#### 4.9 Surdosage

A ce jour, l'expérience clinique liée au surdosage est limitée. Aucune information n'est disponible pour une dose supérieure à 60 mg. Aucun effet toxique ou effet indésirable d'intérêt clinique n'a été observé.

Dans le cadre de l'expérimentation animale, l'anastrozole a fait preuve d'une faible toxicité aiguë. Les essais cliniques ont été conduits selon divers schémas posologiques, à la dose maximale de 60 mg d'Arimidex en administration unique à des volontaires sains de sexe masculin et à une dose journalière de 10 mg administrée à des femmes ménopausées porteuses d'un cancer du sein à un stade avancé ; ces posologies ont été bien tolérées. Il s'est avéré impossible de déterminer une dose unique d'Arimidex induisant une sémiologie menaçant le pronostic vital.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique. La conduite à adopter face à un surdosage doit tenir compte de l'éventualité de l'ingestion simultanée de plusieurs produits. Si la vigilance du patient n'est pas compromise, on aura recours aux vomissements provoqués. La dialyse peut s'avérer utile, Arimidex n'étant que faiblement lié aux protéines. Les mesures habituelles de maintien des fonctions vitales sont indiquées, à savoir surveillance fréquente des signes vitaux et observation attentive du patient.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Inhibiteur enzymatique

Code ATC : L02BG03

Arimidex est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, l'oestradiol résulte essentiellement de la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en oestrone grâce au complexe enzymatique de l'aromatase. L'oestrone est ensuite convertie en oestradiol. Il a été démontré qu'une réduction du taux d'oestradiol circulant exerçait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, Arimidex, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg, a freiné de plus de 80% la production de l'oestradiol dont la mise en évidence s'est effectuée par une méthode de dosage hautement sensible.

Dans le traitement du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé, les essais cliniques contrôlés ont démontré l'efficacité d'Arimidex 1 mg :

- en 1<sup>ère</sup> ligne
- en 2<sup>ème</sup> ligne après évolution sous tamoxifène ou autres antiestrogènes.

Arimidex est dénué de toute activité progestative, androgénique ou oestrogénique.

L'administration d'Arimidex jusqu'à 10 mg/j n'a aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après épreuve à l'ACTH. Un apport de corticoïdes s'avère donc superflu.

Les études cliniques de phase III ont montré qu'Arimidex est efficace dans le traitement du cancer du sein au stade avancé et en adjuvant chez la femme ménopausée ayant des récepteurs hormonaux positifs.

En adjuvant une étude de phase III incluant 9366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable a montré qu'Arimidex est statistiquement supérieur au tamoxifène en terme de survie sans récurrence (p=0.03).

Chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs, la supériorité statistique d'Arimidex est plus importante en terme de survie sans récurrence en comparaison au tamoxifène (p=0.014) et en terme de réduction de l'incidence du cancer du sein controlatéral (p=0.042).

Chez les patientes recevant un traitement par chimiothérapie, arimidex n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport au tamoxifène.

L'association Arimidex plus tamoxifène n'apporte pas d'efficacité supplémentaire par rapport au tamoxifène seul.

Actuellement, il n'y a pas assez d'événements survenus dans chaque bras de traitement pour réaliser une analyse de la survie. De plus, la tolérance à long terme d'Arimidex (au delà de 45 mois ) n'est pas connue.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'absorption de l'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques atteignent classiquement leur maximum dans les deux heures suivant l'administration (patiente à jeun).

L'anastrozole s'élimine lentement, la demi-vie d'élimination plasmatique étant de 40 à 50 heures. L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption sans influencer cependant sur l'ampleur de celle-ci. Il est peu vraisemblable que la légère variation de la vitesse d'absorption constatée se traduise par un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques d'équilibre dans le cadre de l'administration d'Arimidex comprimés à raison d'une prise quotidienne unique.

Les concentrations plasmatiques en anastrozole atteignent le niveau d'équilibre au bout de 7 prises quotidiennes dans environ 90 à 95 % des cas. Rien n'indique que les paramètres pharmacocinétiques caractérisant l'anastrozole soient fonction du temps ou de la dose.

La pharmacocinétique de l'anastrozole est indépendante de l'âge chez la femme ménopausée.

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez l'enfant.

La liaison de l'anastrozole aux protéines est de 40 % environ.

L'anastrozole subit chez la femme ménopausée un métabolisme intense, moins de 10 % de la dose étant excrétés dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuronoconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, principal métabolite plasmatique et urinaire, n'inhibe pas l'aromatase.

La clairance orale apparente de l'anastrozole chez des volontaires présentant une cirrhose du foie ou une insuffisance rénale stabilisées se situe dans les limites normales observées chez les volontaires sains.

### 5.3 Données de sécurité précliniques

*Toxicité aiguë* : Chez les rongeurs, la DL 50 d'anastrozole a été supérieure à 100 mg/kg/jour, par voie orale, et à 50 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale. Chez le chien la DL 50 par voie orale est supérieure à 45 mg/kg/jour.

*Toxicité chronique* : Les études de toxicité par administration répétée ont été réalisées chez le rat et le chien. Au cours des études de toxicité, il n'a pas été établi de dose sans effet pour l'anastrozole, mais les effets qui ont été observés aux doses minimales (1 mg/kg/jour) et moyennes (chien : 3 mg/kg/jour; rat : 5 mg/kg/jour) étaient imputables soit aux propriétés pharmacologiques, soit à l'induction enzymatique de l'anastrozole, et n'étaient associés à aucune modification toxique ou dégénérative.

*Mutagenicité* : absence de pouvoir mutagène ou clastogène.

*Etude toxicologique de la reproduction* : Absence d'effet tératogène chez la rate et la lapine aux doses orales respectives de 1 et 0,2 mg/kg/jour. Les effets observés (hypertrophie du placenta chez les rates et avortements chez les lapines) étaient liés à la pharmacologie du produit.

L'administration orale d'anastrozole chez la rate entraîne une forte augmentation de l'infertilité à 1 mg/kg/jour et une diminution de la nidation à 0.02 mg/kg/jour. Ces effets sont complètement réversibles après 5 semaines d'arrêt du traitement.

Les portées nées de rates ayant reçu 0,02 mg/kg/jour du 17ème jour de gestation au 22ème jour après la mise bas se sont avérées non viables.

Ces effets étaient dus aux propriétés pharmacologiques du produit sur la parturition. Il n'y a eu aucun effet sur le comportement ou le potentiel de reproduction de la première génération attribuable au traitement reçu par la mère.

*Carcinogénicité* : une étude d'oncogénicité de 2 ans chez le rat a montré une augmentation de l'incidence chez la femelle des néoplasmes hépatiques et des polypes utérins et chez le mâle des adénomes thyroïdiens à la dose élevée de 25 mg/kg/jour.

La dose sans effet tumorigène (5mg/kg/jour) détermine une exposition sanguine 25 fois supérieure à l'exposition humaine. Une étude d'oncogénicité à 2 ans chez la souris a entraîné une induction de tumeurs ovariennes bénignes à toutes les doses.

Cet effet est considéré comme relevant de l'activité de l'inhibiteur de l'aromatase.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Incompatibilités

### 6.2 Durée de conservation

### 6.3 Précautions particulières de conservation

### 6.4 Nature et contenance du récipient

### 6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

## 7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

## 8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

**9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

ASTRAZENECA  
1, place Renault  
92844 RUEIL MALMAISON CEDEX

**10. DATE D'APPROBATION/REVISION**

**ANNEXE II****NOTICE**

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.  
Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.  
Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.  
Ce médicament vous a été personnellement prescrit, ne le donnez à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort, même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

**1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT****a) DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**ARIMIDEX 1 mg, comprimé pelliculé**

**b) COMPOSITION QUALITATIVE/QUANTITATIVE****c) FORME PHARMACEUTIQUE****d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE**

Inhibiteur enzymatique

**e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT****2. DANS QUEL CAS UTILISER CE MEDICAMENT ?**

Ce médicament est préconisé dans le traitement de certaines maladies du sein.

**3. ATTENTION !****a) DANS QUEL CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT**

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE :

- en cas d'allergie connue à l'un des composants, y compris au principe actif.
- chez l'enfant,
- en cas de grossesse et d'allaitement,
- en association avec une oestrogénothérapie,
- en cas d'insuffisance hépatique et rénale sévère,
- chez les femmes pré-ménopausées.

*En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.*

## **b) MISES EN GARDE SPECIALES**

### **Mises en garde**

Chez les femmes présentant une ostéoporose (fragilité osseuse) ou à risque, une évaluation de la densité minérale osseuse peut être proposée par le médecin traitant. Un contrôle lipidique peut être prescrit pour certaines patientes, informer votre médecin si vous avez des antécédents cardiaques.

En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de galactosémie, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (maladies métaboliques rares).

## **c) PRECAUTIONS D'EMPLOI**

*En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.*

## **d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

*Afin d'éviter d'éventuelles interactions entre plusieurs médicaments, il faut signaler systématiquement tout autre traitement en cours à votre médecin ou à votre pharmacien .*

## **e) GROSSESSE - ALLAITEMENT**

Ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de grossesse ou d'allaitement.

## **f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**

La prudence est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les possibilités de somnolence et de fatigue associées à l'utilisation de ce médicament.

## **g) SPORTIFS**

Sans objet.

## **h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NECESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS**

Lactose.

## **4. COMMENT UTILISER CE MEDICAMENT**

### **a) POSOLOGIE**

Respecter la prescription de votre médecin.  
La posologie habituelle est de 1 comprimé par jour.

**b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Le comprimé est à avaler avec un verre d'eau.

**c) FREQUENCE ET MOMENT AUXQUELS LE MEDICAMENT DOIT ETRE ADMINISTRE**

Le comprimé se prend à n'importe quel moment de la journée mais essayer de le prendre tous les jours à la même heure pour ne pas l'oublier.

**d) DUREE DU TRAITEMENT**

La durée du traitement est déterminée par votre médecin.  
Ne pas l'arrêter sans son accord.

**e) CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE**

Prévenir votre médecin ou l'hôpital.

**a) CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE**

En cas d'oubli ne pas prendre un comprimé supplémentaire ce jour là mais poursuivre votre traitement selon le schéma initial.

**g) RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE****5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS**

*Comme tout produit actif, ce médicament peut, chez certaines personnes entraîner des effets plus ou moins gênants :*

- bouffées de chaleur,
- sécheresse vaginale
- perte de cheveux
- anorexie
- nausées, vomissement
- diarrhée
- fatigue
- somnolence
- maux de tête
- éruptions cutanées
- modification des tests biologiques (enzyme hépatique et cholestérol)
- douleur et raideur articulaire
- saignements vaginaux (en général lors des premières semaines de traitement).

En cas d'éruption cutanée sévère (syndrome de Stevens Johnson) avec présence de lésions, d'une zone ulcérée ou d'ampoules, contacter rapidement votre médecin ou l'hôpital le plus proche. Ce type d'éruption cutanée est néanmoins très rare.

*SIGNALEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÊNANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNÉ DANS CETTE NOTICE.*

## **6. CONSERVATION**

**a) NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

**b) PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**c) MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

## **7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE**