

ANNEXE I

27 DEC. 1996

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DENOMINATION**

ARIMIDEX 1 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Anastrozole 1,00 mg

Lactose monohydraté

Povidone K30

Carboxyméthylamidon sodique

Stéarate de magnésium

Pour un comprimé nu de 100 mg

Hypromellose

Macrogol 300

Dioxyde de titane

Pour un comprimé enrobé de 102,25 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

"Traitement du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée après évolution sous traitement par le tamoxifène ou par d'autres anti-oestrogènes".

4.2 Posologie et mode d'administration

- . Chez la femme adulte, y compris âgée, 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.

4.3 Contre-indications

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 ou chez la femme pré-ménopausée, l'utilisation d'Arimidex est déconseillée chez ces patients.

Arimidex n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique ou rénale sévères. Avant de prescrire Arimidex chez ce type de patientes, il convient d'évaluer le rapport BENEFICE/RISQUE d'un tel traitement.

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 d'une oestrogénothérapie, compte tenu du risque d'inversion de l'action pharmacologique de ce dernier.

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.

4.6 Grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique par l'anastrozole lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Ce médicament étant indiqué chez la femme ménopausée, la grossesse et l'allaitement ne représentent pas des circonstances où le produit sera utilisé.

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, céphalées ou éruptions cutanées.

Des modifications hépatiques (augmentation des gamma-GT ou, plus rarement, des phosphatases alcalines) ont été décrites chez des patientes présentant 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.

4.9 Surdosage

A ce jour, il n'a encore été observé en clinique aucun surdosage accidentel. 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

L02BG : Anticancéreux - immunomodulateurs
Inhibiteur enzymatique

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 les essais cliniques contrôlés, Arimidex administré à la dose quotidienne de 1 mg, a fait preuve d'une efficacité clinique comparable à celle d'une hormonothérapie classique à base d'acétate de mégestrol.

Il n'y a pas d'activité établie chez les malades présentant des métastases viscérales.

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.

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.

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 de 1 et 0,2 mg/kg/j. Les effets observés (hypertrophie du placenta chez les rates et avortements chez les lapines) étaient liés à la pharmacologie du produit.

Carcinogénicité : Le pouvoir carcinogène n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

6.2 Durée de conservation

2 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Nature et contenance du récipient

28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

342 364-6 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

342 365-2 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

342 366-9 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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

Laboratoires ZENECA PHARMA
1, rue des Chauffours
B.P. 127
95022 CERGY Cedex

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

ANNEXE II**NOTICE****1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT****a) DENOMINATION**

ARIMIDEX 1 mg, comprimé enrobé

b) COMPOSITION QUALITATIVE

Anastrozole

Lactose monohydraté, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 300, dioxyde de titane.

COMPOSITION QUANTITATIVE

Anastrozole 1 mg

pour un comprimé

c) FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

L02BG : Antihormones - Antienzymes.

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANTLaboratoires ZENECA Pharma
1, rue des Chauffours
B.P. 127
95022 Cergy Cedex**NOM ET ADRESSE DU FABRICANT**ZENECA limited
Hurdsfield
Macclesfield
Grande Bretagne**2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT
(INDICATIONS THERAPEUTIQUES)**

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

3. **ATTENTION !**

a) **DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT (CONTRE-INDICATIONS)**

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Enfant
- Grossesse
- Allaitement

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

b) **MISES EN GARDE SPECIALES**

c) **PRECAUTIONS D'EMPLOI**

Utiliser ce médicament *AVEC PRECAUTION* en cas d'insuffisance hépatique ou rénale importante.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

d) **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS**

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

e) **GROSSESSE - ALLAITEMENT**

Contre-indiqué.

f) **CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**

g) **SPORTIFS**

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

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 AUQUEL 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.

f) 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
(EFFETS INDESIRABLES)**

Comme avec tout médicament, quelques effets indésirables peuvent apparaître tels que :

- bouffées de chaleur,
- sécheresse vaginale
- perte de cheveux
- anorexie
- nausées, vomissement
- diarrhée
- asthénie
- somnolence
- céphalées
- éruptions cutanées
- modification des tests biologiques
(enzyme hépatique et cholestérol).

SIGNALEZ À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITÉ ET GÉNANT 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**

Ce médicament doit être conservé à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE