

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Anastrozole Teva 1 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé comprimé contient 1 mg d'anastrozole.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 87 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rond pelliculé de couleur blanche à blanchâtre portant le chiffre « 93 » gravé sur une face du comprimé et la mention « A10 » gravée sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anastrozole Teva est indiqué pour :

- Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme post-ménopausée.
- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez la femme ménopausée.
- Traitement adjuvant du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez des femmes ménopausées ayant reçu du tamoxifène en traitement adjuvant pendant deux à trois ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les adultes, y compris les patientes âgées, la dose recommandée d'anastrozole est d'un comprimé de 1 mg une fois par jour.

Chez les femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs de stade précoce, la durée recommandée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans.

Populations particulières

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'anastrozole doit s'effectuer avec prudence (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patientes ayant une affection hépatique légère. Il est conseillé d'être prudent chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Anastrozole Teva comprimés pelliculés doit se prendre par voie orale.

4.3 Contre-indications

Anastrozole est contre-indiqué chez :

- en cas de grossesse ou d'allaitement,
- en cas d'hypersensibilité connue à l'anastrozole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde générales

-
Anastrozole Teva ne doit pas être utilisé chez les femmes pré-ménopausées. La ménopause doit être biologiquement confirmée (taux d'hormone lutéinisante [LH], taux d'hormone folliculo-stimulante [FSH] et/ou taux d'estradiol) chez toute patiente en cas de doute concernant son état ménopausique. Il n'existe aucune donnée justifiant l'utilisation d'anastrozole avec des analogues de la LHRH.

Éviter l'administration concomitante de tamoxifène ou de thérapies à base d'estrogènes avec l'anastrozole, car cela peut diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Effet sur la densité minérale osseuse

Etant donné que l'anastrozole abaisse les taux d'estrogènes circulants, il peut causer une diminution de la densité minérale osseuse, avec comme conséquence éventuelle, un risque accru de fractures (voir rubrique 4.8).

Chez les femmes atteintes d'ostéoporose ou présentant un risque d'ostéoporose, évaluer formellement la densité minérale osseuse au début du traitement, puis à intervalles réguliers. Instaurer de manière adéquate un traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose et réaliser une surveillance attentive. L'utilisation de traitements spécifiques, p. ex. bisphosphonates, peut arrêter la perte minérale osseuse causée par l'anastrozole chez les femmes post-ménopausées et pourrait être envisagée (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Anastrozole Teva n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'exposition à l'anastrozole peut augmenter chez les sujets ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) ; l'administration d'anastrozole doit s'effectuer avec prudence chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubrique 4.2). Le traitement doit se baser sur une évaluation du rapport risques/bénéfices pour chaque patiente individuelle.

Insuffisance rénale

Anastrozole Teva n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale sévère. L'exposition à l'anastrozole n'augmente pas chez les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min, voir rubrique 5.2) ; chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'anastrozole doit s'effectuer avec prudence (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.1).

L'anastrozole ne doit pas être utilisé en complément d'un traitement par hormone de croissance chez les garçons ayant un déficit en hormone de croissance. Au cours de l'étude clinique pivot, l'efficacité n'a pas été démontrée et la sécurité n'a pas été établie (voir rubrique 5.1). Étant donné que l'anastrozole réduit les taux d'estradiol, il ne doit pas être utilisé en complément d'un traitement par hormone de croissance chez les filles ayant un déficit en hormone de croissance. On ne dispose d'aucune donnée de sécurité à long terme chez les enfants et les adolescents.

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

In vitro, l'anastrozole inhibe les cytochromes CYP1A2, 2C8/9 et 3A4. Des études cliniques réalisées avec l'antipyrine et la warfarine ont révélé que l'anastrozole à une dose de 1 mg n'inhibait pas de manière significative le métabolisme de l'antipyrine et de la warfarine R et S, ce qui indique qu'il est peu probable que l'administration concomitante d'anastrozole avec d'autres médicaments induise des interactions médicamenteuses cliniquement significatives régulées par les enzymes CYP.

Les enzymes régulant le métabolisme de l'anastrozole n'ont pas été identifiées. La cimétidine, un faible inhibiteur non spécifique des enzymes CYP, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'anastrozole. L'effet des inhibiteurs puissants des CYP est inconnu.

Un passage en revue de la base des données de sécurité issues des études cliniques n'a révélé aucune interaction cliniquement significative chez les patientes traitées par anastrozole ayant également reçu d'autres médicaments fréquemment prescrits. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec les bisphosphonates (voir rubrique 5.1).

Éviter l'administration concomitante de tamoxifène ou de thérapies à base d'estrogènes avec l'anastrozole, car cela peut diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'anastrozole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Anastrozole Teva ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'anastrozole pendant l'allaitement. Anastrozole Teva est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets de l'anastrozole sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

Anastrozole Teva n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, il a été signalé des cas d'asthénie et de somnolence associés à l'utilisation d'anastrozole. La prudence est donc recommandée dans le cadre de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lors de la persistance de ce type de symptômes.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables issus des études cliniques, des études post-marketing ou de déclarations spontanées. Sauf si spécifié, les catégories de fréquence ont été calculées à partir du nombre d'événements indésirables rapportés au cours d'une étude de phase III de large envergure réalisée chez 9 366 femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein opérable et ayant reçu un traitement adjuvant pendant cinq ans (l'étude ATAC [Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combinaison]).

Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (CSO). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées, des bouffées de chaleur, des nausées, une éruption cutanée, des arthralgies, une raideur articulaire, une arthrite et une asthénie.

Tableau 1. Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et par fréquence

Effets indésirables par CSO et par fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie Hypercholestérolémie
	Peu fréquent	Hypercalcémie (avec ou sans augmentation de l'hormone parathyroïde)
Affections psychiatriques	Très fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Somnolence Syndrome du canal carpien * Troubles sensoriels (y compris paresthésie, agueusie et perversion du goût)
	Fréquence indéterminée	Troubles de la mémoire
Affections oculaires	Fréquence indéterminée	Sécheresse oculaire
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée Vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentation des taux de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase
	Peu fréquent	Augmentation des taux de gamma-GT et de bilirubine Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Perte de cheveux (alopécie) Réactions allergiques
	Peu fréquent	Urticaire
	Rare	Érythème polymorphe Réaction anaphylactoïde Vascularite cutanée (y compris certains cas de purpura d'Henoch-Schönlein)**
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson Angio-œdème
	Fréquence indéterminée	Éruption lichénoïde
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies/raideur articulaire Arthrite Ostéoporose
	Fréquent	Douleur osseuse Myalgie
	Peu fréquent	Doigt à ressort
	Fréquence indéterminée	Tendinite Rupture de tendon
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Sécheresse vaginale Saignement vaginal ***
Troubles généraux et	Très fréquent	Asthénie

anomalies au site d'administration		
------------------------------------	--	--

* Des effets de type syndrome du canal carpien ont été rapportés avec une fréquence plus élevée chez des patientes recevant un traitement par anastrozole au cours des études cliniques que chez celles recevant un traitement par tamoxifène. Cependant, la majorité de ces effets sont survenus chez des patientes ayant des facteurs de risque identifiables pour le développement de l'affection.

** Etant donné qu'aucun cas de vascularite cutanée et de purpura d'Henoch-Schönlein n'a été observé au cours de l'étude ATAC, la catégorie de fréquence de ces effets peut donc être considérée comme étant « rare » ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sur base de l'estimation la moins favorable.

*** Des cas fréquents de saignements vaginaux ont été observés, essentiellement chez des patientes atteintes d'un cancer du sein de stade avancé, pendant les premières semaines suivant le relais d'un traitement hormonal par anastrozole. Si les saignements persistent, des examens complémentaires doivent être pratiqués.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des événements indésirables prédéfinis dans l'étude ATAC, après un suivi médian de 68 mois quelle que soit la relation de causalité, qui ont été observés chez des patientes recevant le traitement et jusqu'à 14 jours après l'arrêt de celui-ci.

Tableau 2. Effets indésirables pré-spécifiés survenus au cours de l'étude ATAC

Effets indésirables	Anastrozole (N = 3 092)	Tamoxifène (N = 3 094)
Bouffées de chaleur	1 104 (35,7 %)	1 264 (40,9 %)
Douleurs/raideurs articulaires	1 100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Troubles de l'humeur	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Fatigue/asthénie	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Nausées et vomissements	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Fractures	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Fractures des vertèbres, de la hanche ou du poignet / Fractures de Pouteau-Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Fractures du poignet/ de Pouteau-Colles	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Fractures vertébrales	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Fractures de la hanche	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Cataracte	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Saignements vaginaux	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Maladie cardiovasculaire ischémique	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angor	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarctus du myocarde	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Affections coronariennes	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischémie myocardique	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Pertes vaginales	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Tous accidents thromboemboliques veineux	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Thromboses veineuses profondes, incluant EP (embolisme pulmonaire)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)

Accidents vasculaires cérébraux ischémiques	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Cancer de l'endomètre	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Des taux de fractures de 22 pour 1000 années-patients et 15 pour 1000 années-patients ont été observés dans les groupes anastrozole et tamoxifène respectivement, après une durée moyenne de suivi de 68 mois.

Le taux de fractures observé avec l'anastrozole est comparable à celui rapporté dans les populations de femmes ménopausées d'âges correspondants.

L'incidence d'ostéoporose a été de 10,5 % chez les patientes traitées par l'anastrozole et de 7,3 % chez les patientes traitées par le tamoxifène.

On n'a pas déterminé si les taux de fractures et d'ostéoporose observés au cours de l'étude ATAC chez les patientes sous traitement par anastrozole traduisent un effet protecteur du tamoxifène, un effet spécifique de l'anastrozole, ou les deux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

L'expérience clinique d'un surdosage accidentel est limitée. Dans le cadre de l'expérimentation animale, l'anastrozole a fait preuve d'une faible toxicité aiguë. Des essais cliniques ont été conduits selon divers schémas posologiques d'anastrozole, à la dose maximale de 60 mg en administration unique à des volontaires sains de sexe masculin et à une dose de 10 mg par jour administrée à des femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade avancé; ces posologies ont été bien tolérées. La dose unique d'anastrozole induisant des symptômes menaçant le pronostic vital n'a pas été déterminée. 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. Il est possible d'induire des vomissements si la patiente est consciente. La dialyse peut s'avérer utile, l'anastrozole 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

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs enzymatiques.

Code ATC : L02B G03

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'anastrozole est un puissant inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase, hautement sélectif. Chez la femme ménopausée, l'estradiol est produit essentiellement par la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en œstrone grâce au complexe enzymatique de l'aromatase.

L'œstrone est ensuite convertie en estradiol. Il a été démontré qu'une réduction du taux d'estradiol circulant exerçait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, l'anastrozole, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg, a freiné de plus de 80 % la production d'estradiol, dont la mise en évidence s'est effectuée par une méthode de dosage hautement sensible.

L'anastrozole est dénué de toute activité progestative, androgénique ou estrogénique.

L'administration d'anastrozole jusqu'à 10 mg/jour n'a aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après épreuve à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Un apport de corticoïdes s'avère donc inutile.

Efficacité clinique et sécurité

Cancer du sein de stade avancé

Traitement de première ligne du cancer du sein de stade avancé chez des femmes post-ménopausées
Deux études cliniques contrôlées et réalisées en double aveugle selon un protocole similaire (étude 1033IL/0030 et étude 1033IL/0027) ont été réalisées pour comparer l'efficacité de l'anastrozole par rapport à celle du tamoxifène comme traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs ou non déterminés chez des femmes post-ménopausées. Au total, 1 021 patientes ont été randomisées pour recevoir 1 mg d'anastrozole une fois par jour ou 20 mg de tamoxifène une fois par jour. Les critères d'évaluation primaires pour les deux études étaient le délai de survenue d'une progression tumorale, le taux de réponse tumorale objective et la sécurité.

Pour les critères d'évaluation primaires, l'étude 1033IL/0030 a révélé que l'anastrozole présente un avantage statistiquement significatif par rapport au tamoxifène en termes de délai de survenue d'une progression tumorale (Hazard ratio (HR) 1,42 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % [1,11-1,82], délai médian de survenue d'une progression de respectivement 11,1 et 5,6 mois pour l'anastrozole et le tamoxifène, $p=0,006$) ; les taux de réponse tumorale objective étaient similaires pour l'anastrozole et le tamoxifène. L'étude 1033IL/0027 a révélé que l'anastrozole et le tamoxifène présentaient des taux de réponse tumorale objective et des délais de survenue d'une progression tumorale similaires. Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires ont confirmé les résultats des critères d'évaluation primaires. Le nombre des décès survenus au sein des groupes de traitement des deux études était trop faible pour pouvoir tirer des conclusions concernant les différences de survie globale.

Traitement de seconde ligne du cancer du sein de stade avancé chez des femmes post-ménopausées

L'anastrozole a été évalué au cours de deux études cliniques contrôlées (étude 0004 et étude 0005) réalisées chez des femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade avancé ayant progressé après une thérapie de tamoxifène pour un cancer du sein de stade avancé ou précoce. Au total, 764 patientes ont été randomisées pour recevoir une dose quotidienne unique de 1 mg ou de 10 mg d'anastrozole ou 40 mg d'acétate de mégésterol quatre fois par jour. Les critères d'évaluation primaires de l'efficacité étaient le délai de survenue d'une progression et le taux de réponse objective. Le taux de maladie stable prolongée (plus de 24 semaines), le taux de progression et la survie ont également été calculés. Au cours des deux études, aucune différence significative n'a été observée entre les bras de traitement concernant les paramètres d'efficacité.

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif de stade précoce chez les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs

Dans une grande étude de phase III menée chez 9 366 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable et traitées pendant 5 ans (voir ci-dessous), l'anastrozole a été statistiquement supérieur au tamoxifène en termes de survie sans récurrence. Un bénéfice supérieur a été observé en termes de survie sans récurrence en faveur d'anastrozole comparativement au tamoxifène chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs définies prospectivement.

Tableau 3. Synthèse des critères ATAC : Analyse à la fin du traitement de 5 ans

Critères d'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)			
	Population en intention de traiter		Tumeur positive aux récepteurs hormonaux	
	Anastrozole (N = 3 215)	Tamoxifène (N = 3 116)	Anastrozole (N = 2 618)	Tamoxifène (N = 2 598)
Survie sans récurrence^a	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Risque relatif	0,87		0,83	
IC bilatéral à 95 %	0,78 à 0,97		0,73 à 0,94	
Valeur de p	0,0127		0,0049	
Survie sans récurrence à distance^b	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Risque relatif	0,94		0,93	
IC bilatéral à 95 %	0,83 à 1,06		0,80 à 1,07	
Valeur de p	0,2850		0,2838	
Délai jusqu'à la récurrence^c	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Risque relatif	0,79		0,74	
IC bilatéral à 95 %	0,70 à 0,90		0,64 à 0,87	
Valeur de p	0,0005		0,0002	
Délai jusqu'à une récurrence à distance^d	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Risque relatif	0,86		0,84	
IC bilatéral à 95 %	0,74 à 0,99		0,70 à 1,00	
Valeur de p	0,0427		0,0559	
Cancer primaire du sein controlatéral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
IC bilatéral à 95 %	0,39 à 0,89		0,30 à 0,76	
Valeur de p	0,0131		0,0018	
Survie globale^e	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Risque relatif	0,97		0,97	
IC bilatéral à 95 %	0,85 à 1,12		0,83 à 1,14	
Valeur de p	0,7142		0,7339	

- a. La survie sans récurrence inclut tous les événements de récurrence et est définie comme la première occurrence d'une récurrence loco-régionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récurrence à distance ou du décès (toutes causes confondues).
- b. La survie sans récurrence à distance est définie comme la première occurrence d'une récurrence distante ou du décès (toutes causes confondues).
- c. Le délai jusqu'à une récurrence est défini comme la première occurrence d'une récurrence loco-régionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récurrence à distance ou du décès dû au cancer du sein.

d. Le délai jusqu'à une récurrence à distance est défini comme la première occurrence d'une récurrence distante ou du décès dû au cancer du sein.

e. Nombre (%) de patientes décédées.

L'association d'anastrozole et de tamoxifène n'a démontré aucun bénéfice par rapport au tamoxifène, en termes d'efficacité, chez toutes les patientes ainsi qu'au sein de la population ayant des récepteurs hormonaux positifs. Ce bras de traitement a interrompu l'étude.

Avec une mise à jour des résultats de suivi sur une durée médiane de 10 ans, une comparaison à long terme des effets du traitement d'anastrozole par rapport à ceux du traitement par tamoxifène s'est avérée concordante avec les résultats des analyses précédentes.

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce chez des patientes ayant reçu du tamoxifène en traitement adjuvant

Dans une étude de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSG] 8) menée chez 2 579 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs de stade précoce ayant subi une intervention chirurgicale avec ou sans radiothérapie et sans chimiothérapie (voir ci-dessous), le relais par l'anastrozole après deux ans de traitement adjuvant par le tamoxifène a été statistiquement supérieur en terme de survie sans récurrence comparativement aux patientes restées sous tamoxifène, après un suivi moyen de 24 mois.

Tableau 4. Synthèse des critères et des résultats de l'étude ABCSG 8

Critères d'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)	
	Anastrozole (N = 1 297)	Tamoxifène (N = 1 282)
Survie sans récurrence	65 (5,0)	93 (7,3)
Risque relatif	0,67	
IC bilatéral à 95 %	0,49 à 0,92	
Valeur de p	0,014	
Délai jusqu'à toute récurrence	36 (2,8)	66 (5,1)
Risque relatif	0,53	
IC bilatéral à 95 %	0,35 à 0,79	
Valeur de p	0,002	
Délai jusqu'à une récurrence locale ou distante	22 (1,7)	41 (3,2)
Risque relatif	0,52	
IC bilatéral à 95 %	0,31 à 0,88	
Valeur de p	0,015	
Cancer primaire du sein controlatéral	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
IC bilatéral à 95 %	0,19 à 1,13	
Valeur de p	0,090	
Survie globale	43 (3,3)	45 (3,5)
Risque relatif	0,96	
IC bilatéral à 95 %	0,63 à 1,46	
Valeur de p	0,840	

Deux autres études comparables (GABG/ARNO 95 et ITA), dont l'une menée chez des patientes ayant subi une chirurgie et reçu une chimiothérapie, ainsi que les analyses combinées des études ABCSG 8 et GABG/ARNO 95, ont confirmé ces résultats.

Dans ces trois études, le profil de sécurité d'emploi d'anastrozole a été comparable au profil de sécurité connu établi chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein aux récepteurs hormonaux positifs de stade précoce.

Densité minérale osseuse (DMO)

Au cours de l'étude de phase III/IV SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate), 234 femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce à récepteurs hormonaux positifs et éligibles pour un traitement par anastrozole à raison de 1 mg/jour ont été classées dans divers groupes en fonction de leur risque existant de fracture de fragilité, c.-à-d. groupes à risque faible, modéré et élevé. Le paramètre primaire d'évaluation de l'efficacité était l'analyse de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire en utilisant le DEXA scan. Toutes les patientes ont reçu un traitement par vitamine D et calcium. Les patientes du groupe à faible risque ont reçu de l'anastrozole seul (N=42), celles du groupe à risque modéré ont été randomisées pour recevoir de l'anastrozole plus du risédronate 35 mg une fois par semaine (N=77) ou de l'anastrozole plus un placebo (N=77) et celles du groupe à risque élevé ont reçu de l'anastrozole plus du risédronate 35 mg une fois par semaine (N=38). Le critère d'évaluation primaire était la variation de densité minérale osseuse de la colonne lombaire à 12 mois par rapport à l'état initial.

L'analyse principale à 12 mois a révélé que les patientes ayant déjà un risque modéré à élevé de fractures de fragilité n'ont présenté aucune diminution de leur densité minérale osseuse (évaluée par la mesure de la densité minérale osseuse de la colonne lombaire en utilisant le DEXA scan), lorsqu'elles étaient traitées par de l'anastrozole 1 mg/jour en association avec du risédronate 35 mg une fois par semaine. De plus, une diminution non statistiquement significative de la DMO a été observée dans le groupe à faible risque traité par anastrozole 1 mg/jour seul. Ces résultats concordaient avec le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité, soit la variation de la DMO de la hanche totale à 12 mois par rapport à l'état initial.

Cette étude fournit des éléments indiquant que l'utilisation de bisphosphonates pourrait être envisagée dans la prise en charge d'une éventuelle perte minérale osseuse chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein de stade précoce et éligibles pour un traitement par anastrozole.

Population pédiatrique

L'utilisation d'anastrozole n'est pas indiquée chez les enfants et les adolescents. L'efficacité n'a pas été établie dans les populations pédiatriques étudiées (voir ci-dessous). Le nombre d'enfants traités était trop limité pour permettre de tirer des conclusions fiables concernant la sécurité d'utilisation. Aucune donnée n'est disponible concernant les effets potentiels à long terme d'un traitement par anastrozole chez les enfants et les adolescents (voir également rubrique 5.3).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Anastrozole Teva dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une petite taille secondaire à un déficit en hormone de croissance (DHC), une testotoxicose, une gynécomastie ou un syndrome de McCune-Albright (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Petite taille secondaire à un déficit en hormone de croissance

Une étude multicentrique, randomisée, réalisée en double aveugle a évalué 52 garçons pubères (âgés de 11 à 16 ans inclus) présentant un DHC et traités pendant 12 à 36 mois par 1 mg/jour d'anastrozole ou par le placebo en association avec de l'hormone de croissance. Seulement 14 sujets sous anastrozole ont terminé les 36 mois de traitement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo au niveau des paramètres liés à la croissance (taille adulte prédite, taille, SDS de la taille (score de déviation standard) et de la vitesse de croissance. Les données sur la taille finale n'étaient pas disponibles. Alors que le nombre d'enfants traités était trop limité pour permettre de tirer des conclusions fiables concernant la sécurité, une fréquence plus élevée de fractures et une tendance à la diminution de la densité minérale osseuse ont été observées dans le bras de traitement anastrozole par rapport au placebo.

Testotoxicose

Une étude multicentrique, ouverte et non comparative a évalué 14 patients de sexe masculin (âgés de 2 à 9 ans) ayant une puberté précoce familiale limitée aux garçons, également connue sous le nom de « testotoxicose », et traités par une association d'anastrozole et de bicalutamide. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association sur une période de 12 mois. Treize des 14 patients inclus dans l'étude ont terminé le traitement combiné de 12 mois (un patient a été perdu concernant le suivi). Après 12 mois de traitement, aucune différence significative n'a été observée au niveau du taux de croissance, par rapport à la vitesse de croissance pendant les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Études traitant de la gynécomastie

L'essai 0006 était une étude randomisée, multicentrique, réalisée en double aveugle chez 82 garçons pubères (âgés de 11 à 18 ans inclus) ayant une gynécomastie présente depuis au moins 12 mois et traités par anastrozole 1 mg/jour ou par le placebo pendant maximum 6 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par 1 mg d'anastrozole et le groupe placebo, au niveau du nombre de patients présentant une réduction de 50 % ou plus du volume total des seins après 6 mois de traitement.

L'essai 001 était une étude pharmacocinétique ouverte, réalisée en administration répétée avec de l'anastrozole 1 mg/jour chez 36 garçons pubère ayant une gynécomastie depuis moins de 12 mois. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la proportion de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du volume combiné des deux seins, par rapport à l'état initial et calculé entre le jour 1 de l'inclusion et après 6 mois de traitement, et d'évaluer la tolérance et la sécurité d'utilisation chez les patients. Une diminution de 50 % ou plus du volume total des seins était observée chez 56 % (20/36) des garçons après 6 mois.

Étude traitant du syndrome de McCune-Albright

L'essai 0046 était une étude ouverte exploratoire internationale, multicentrique, réalisée chez 28 filles (âgées de 2 à 10 ans inclus) ayant un syndrome de McCune-Albright (SMA) et traitées par anastrozole. L'objectif primaire était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'anastrozole 1 mg/jour chez des patientes ayant un SMA. L'efficacité du traitement de l'étude était déterminée sur base de la proportion de patientes satisfaisant aux critères prédéfinis concernant les saignements vaginaux, l'âge osseux et la vitesse de la croissance.

Aucune modification statistiquement significative de la fréquence du nombre jours de saignements vaginaux n'a été observée sous traitement. Aucune modification cliniquement significative n'a été

observée au niveau du score de Tanner, du volume ovarien moyen ou du volume utérin moyen. Aucune modification statistiquement significative du taux d'augmentation de l'âge osseux sous traitement par rapport au taux pendant la période initiale n'a été observée. Le taux de croissance (en cm/année) était significativement réduit ($p < 0,05$) par rapport à sa valeur initiale avant traitement, du mois 0 au mois 12 et jusqu'à la seconde période de 6 mois (du mois 7 au mois 12).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption d'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques atteignent classiquement leur maximum dans les deux heures suivant l'administration (à jeun). L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption, sans influencer son ampleur. Il est peu probable que la légère variation de la vitesse d'absorption ait un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques d'équilibre dans le cadre de l'administration d'anastrozole comprimés à raison d'une prise quotidienne unique. Dans environ 90 à 95 % des cas, le niveau d'équilibre des concentrations plasmatiques d'anastrozole est atteint après 7 doses quotidiennes et l'accumulation est 3 à 4 fois plus élevée. Rien n'indique que les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole soient dépendants du temps ou de la dose.

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

Distribution

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

Élimination

L'anastrozole s'élimine lentement, avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 à 50 heures. Chez la femme ménopausée, l'anastrozole est fortement métabolisé, avec moins de 10 % de la dose étant excrétés dans les urines sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, le principal métabolite plasmatique, n'inhibe pas l'aromatase.

Insuffisance rénale ou hépatique

Après une administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole était environ 30 % plus faible chez des volontaires ayant une cirrhose hépatique stable que chez les sujets témoins appariés (étude 1033IL/0014). Cependant, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez des volontaires ayant une cirrhose hépatique étaient comprises dans l'intervalle des concentrations observées chez les sujets sains au cours d'autres études. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées durant les études d'efficacité à long terme réalisées chez des patientes avec une insuffisance hépatique se situaient dans l'intervalle des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance hépatique.

Après une administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole n'était pas modifiée chez des volontaires ayant une insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/min) au cours de l'étude 1033IL/0018, ce qui concorde avec le fait que l'anastrozole s'élimine principalement par métabolisme. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées pendant les études d'efficacité à long terme réalisées chez des patientes ayant une insuffisance rénale se situaient dans l'intervalle des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance rénale. Chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère, l'administration d'anastrozole doit s'effectuer avec prudence (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Chez les garçons (âgés de 10 à 17 ans) ayant une gynécomastie pubère, l'anastrozole était rapidement absorbé, était largement distribué et s'éliminait lentement avec une demi-vie d'environ 2 jours. La clairance de l'anastrozole est plus faible chez les filles (âgées de 3 à 10 ans) que chez les garçons plus âgés et l'exposition était également plus élevée. Chez les filles, l'anastrozole était largement distribué et s'éliminait lentement.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour la population indiquée.

Toxicité aiguë

Au cours des études réalisées chez l'animal, une toxicité ne s'observait qu'en cas d'administration de doses élevées. Dans les études de toxicité aiguë chez les rongeurs, la DL₅₀ de l'anastrozole a été supérieure à 100 mg/kg/jour par voie orale et à 50 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale. Dans une étude de toxicité aiguë chez le chien, la DL₅₀ orale a été supérieure à 45 mg/kg/jour.

Toxicité chronique

Au cours des études réalisées chez l'animal, des effets indésirables ne s'observaient qu'en cas d'administration de doses élevées. Les études de toxicité par administration répétée ont été réalisées chez le rat et le chien. Dans ces 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) ont été liés soit aux propriétés pharmacologiques soit à l'induction enzymatique de l'anastrozole et n'étaient associées à aucune modification toxique ou dégénérative significative.

Mutagénicité

Les études de mutagénicité montrent que l'anastrozole n'a pas de pouvoir mutagène ou clastogène.

Toxicité sur la reproduction

Au cours d'une étude de fertilité, des rats mâles sevrés ont reçu des doses orales de 50 ou 400 mg/l d'anastrozole dans leur eau d'alimentation, pendant 10 semaines. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées étaient de respectivement 44,4 (± 14,7) ng/ml et 165 (± 90) ng/ml. Les indices de reproduction (accouplement) étaient négativement affectés dans les deux groupes de traitement, tandis qu'une réduction de la fertilité ne s'observait qu'au niveau de dose de 400 mg/l. Cette réduction était transitoire car tous les paramètres d'accouplement et de fertilité étaient comparables aux valeurs du groupe témoin, après une période de récupération de 9 semaines sans traitement.

L'administration orale d'anastrozole chez les rates 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 ont été observés aux doses cliniques. Un effet clinique chez l'homme ne peut pas être exclu. Ces effets étaient liés à la pharmacologie du composé et ont été complètement réversibles après 5 semaines d'arrêt du traitement.

L'administration orale d'anastrozole à des rates et à des lapines gestantes n'entraîne pas d'effets tératogènes à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour et 0,2 mg/kg/jour respectivement. Les effets observés (hypertrophie du placenta chez les rates et avortement chez les lapines) étaient liés à la pharmacologie du produit.

Les portées nées de rates ayant reçu des doses d'anastrozole de 0,02 mg/kg/jour et plus (du 17^{ème} jour de gestation au 22^{ème} jour suivant la mise bas) se sont avérées non viables. Ces effets étaient liés à la pharmacologie du produit sur la parturition. Il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères sur le comportement ou le potentiel de reproduction de la première génération imputables à l'administration d'anastrozole à la mère.

Carcinogénicité

Une étude d'oncogénicité de deux ans chez le rat a montré une augmentation de l'incidence de néoplasmes hépatiques et de polypes utérins chez la femelle et d'adénomes thyroïdiens chez le mâle, à dose élevée uniquement (25 mg/kg/jour). Ces effets ont été observés à une dose représentant 100 fois l'exposition maximale aux doses thérapeutiques humaines et sont considérés comme n'ayant pas de pertinence clinique pour le traitement des patientes par anastrozole.

Une étude d'oncogénicité à deux ans chez la souris a entraîné une induction de tumeurs ovariennes bénignes et des modifications dans l'incidence de néoplasmes lymphoréticulaires (moins de sarcomes histiocytaires chez les femelles et augmentation de la mortalité due à des lymphomes). Ces effets considérés comme étant spécifiques à la souris et relevant de l'inhibition de l'aromatase ne sont pas cliniquement pertinents pour le traitement des patientes par anastrozole.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E572)
Povidone K-30
Glycolate d'amidon sodique type A

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Macrogol 400 et Macrogol 6000
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente en PVC/PVdC aluminium.

Présentations :

1, 14, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 56, 60, 84, 90, 98, 100 et 300 comprimés pelliculés.

Conditionnement hospitalier de 84 comprimés pelliculés.
Emballage unitaire de 10 (10 x 1) et 50 (50 x 1) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE 310511

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17/12/2007

Date de dernier renouvellement : 18/03/2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP : 12/2025

Date de dernière approbation du RCP : 12/2025