

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Anastrozole Devatis

Composition

Principes actifs

Anastrozole

Excipients

Lactose monohydraté 90,0 mg, povidone K 29-32 (E1201), carboxyméthylamidon sodique (type A) (correspond à 0,21 mg de sodium), stéarate de magnésium (E470b), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171) et macrogol 400 (E1521).

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimé pelliculé à 1 mg d'anastrozole.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement adjuvant du cancer du sein avec récepteurs hormonaux (aux estrogènes ou à la progestérone) positifs ou inconnus (stade I et II) chez la femme ménopausée.

Traitement du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée.

Posologie/Mode d'emploi

Chez l'adulte (patientes âgées incluses), la posologie est de 1 mg (= 1 comprimé pelliculé) une fois par jour par voie orale, au cours ou en dehors des repas.

La durée recommandée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans.

Instructions posologiques particulières

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale faible à modérée. Insuffisance hépatique ou rénale sévère: voir «Mises en garde et précautions».

Enfants et adolescents

Il n'existe aucune indication étudiée pour l'utilisation d'Anastrozole Devatis chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Contre-indications

Anastrozole Devatis ne doit pas être utilisé lors d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients conformément à la composition.

L'administration d'Anastrozole Devatis est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement.

Mises en garde et précautions

Ne pas utiliser Anastrozole Devatis chez la femme préménopausée, car la sécurité d'emploi et l'efficacité du médicament n'ont pas été étudiées dans ce groupe de patientes.

Aucune donnée sur l'emploi d'Anastrozole chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale grave n'est disponible. C'est pourquoi le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé avant d'instaurer un traitement par Anastrozole Devatis chez ces patientes.

Anastrozole Devatis réduit le taux d'œstrogène en circulation et peut par conséquent entraîner une diminution de la densité minérale osseuse dont la conséquence possible est un risque accru de fractures. Chez les femmes souffrant d'ostéoporose ou présentant un risque d'ostéoporose, des contrôles ostéodensitométriques de la densité minérale osseuse doivent être faits au début du traitement par Anastrozole Devatis ainsi que régulièrement par la suite. On initiera éventuellement un traitement préventif ou curatif de l'ostéoporose, en association avec une surveillance étroite.

Sodium

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

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 devraient pas prendre ce médicament.

Interactions

Effet de l'anastrozole sur d'autres médicaments

In vitro, l'anastrozole inhibe les cytochromes CYP1A2, 2C8/9 et 3A4. Les études cliniques avec la phénazone et la warfarine ont montré que l'anastrozole à la posologie de 1 mg n'inhibe pas de manière significative le métabolisme de la phénazone et de la warfarine R et S. Ceci indique qu'il est peu probable que l'administration d'anastrozole avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine les enzymes CYP.

Effet d'autres médicaments sur l'anastrozole

Sur la base des données *in vitro*, le CYP3A4 est principalement responsable du métabolisme oxydatif et l'UGT1A4 de la glucuroconjugaison de l'anastrozole. L'administration concomitante d'anastrozole avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de ces enzymes pourrait entraîner une

augmentation ou une diminution de l'exposition à l'anastrozole. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine.

La cimétidine, un inhibiteur faible non spécifique des enzymes CYP n'a pas modifié les concentrations plasmatiques d'anastrozole.

Autres interactions

Une revue de la base de données de tolérance issues des études cliniques n'a révélé aucun signe d'interaction cliniquement significative chez les patientes traitées par l'anastrozole recevant également d'autres médicaments fréquemment prescrits.

Les médicaments à base d'estrogènes ne doivent pas être administrés en même temps qu'Anastrozole Devatis car ils neutralisent l'effet pharmacologique de ce dernier.

Aucune efficacité supplémentaire n'est prévisible lors de l'utilisation simultanée du tamoxifène et d'Anastrozole Devatis.

Grossesse, Allaitement

Grossesse/allaitement

Anastrozole Devatis est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

L'administration orale de doses $\leq 1,0$ mg/kg/jour à des rates gravides et de doses $\leq 0,2$ mg/kg/jour à des lapines gravides n'était pas tératogène. Seuls des effets d'origine pharmacologique ont été observés comme une augmentation du volume placentaire chez la rate ou des avortements chez les lapines.

Des doses d'anastrozole $\geq 0,02$ mg/kg/jour ont été administrées à des rates gravides à partir du 17^e jour de gestation jusqu'au 22^e jour après la mise à bas. La portée de ces rates avait une survie compromise en raison des effets pharmacologiques de la substance sur la mise à bas. Toutefois, la première génération n'a montré aucun trouble du comportement ni du potentiel de reproduction attribuable au traitement de la mère par anastrozole.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Anastrozole Devatis peut avoir une légère influence sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines. L'apparition d'asthénie et de somnolence a été observée sous anastrozole. C'est pourquoi la prudence est recommandée lors de la participation au trafic routier ou de la manipulation de machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques étaient généralement légers à modérés et n'ont que rarement exigé l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables majeurs étaient les symptômes d'une carence estrogénique comme les bouffées de chaleur (32,9%) et la sécheresse vaginale (6,8%).

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$), fréquence inconnue (basée principalement sur les déclarations spontanées en lien avec la surveillance du marché. La fréquence ne peut pas être estimée avec précision).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Occasionnel: cancer de l'endomètre (0,2%).

Affections du système immunitaire

Fréquent: réactions allergiques.

Rare: réactions anaphylactiques.

Très rare: angio-œdème.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: hypercholestérolémie, anorexie, hypercalcémie.

Affections psychiatriques

Très fréquent: variations de l'humeur (19,3%), dépression.

Affections du système nerveux

Très fréquent: céphalées (10,2%).

Fréquent: somnolence, syndrome du canal carpien, troubles sensoriels, paresthésies, perte du sens du goût, modification du goût.

Fréquence inconnue: troubles de la mémoire

Affections oculaires

Fréquent: cataracte.

Fréquence inconnue: sécheresse oculaire

Affections cardiaques et vasculaires

Très fréquent: bouffées de chaleur (32,9%).

Fréquent: thromboses veineuses, événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires d'origine ischémique.

Affections gastro-intestinales

Très fréquent: nausée (11,1%).

Fréquent: diarrhée, vomissements.

Affections hépatobiliaires

Fréquent: élévation des taux de phosphates alcalines, des ALAT et des ASAT.

Occasionnel: augmentation des taux de gamma-GT et de la bilirubine, hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent: éruptions cutanées (10,8%).

Fréquent: légère chute des cheveux (alopécie).

Occasionnel: urticaire.

Rare: érythème polymorphe, vascularite cutanée, y compris purpura de Schönlein-Henoch.

Très rare: affections des muqueuses (syndrome de Stevens-Johnson) en même temps que éruptions cutanées.

Fréquence inconnue: éruption lichénoïde

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquent: troubles musculosquelettiques (35,6%), fractures (10,2%), arthralgie (15,1%), raideur articulaire (35,6%), arthrite (16,6%).

Fréquent: douleurs osseuses, myalgie.

Occasionnel: ténosynovite sténosante (doigts à ressort).

Fréquence inconnue: tendinite, rupture de tendon

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent: légère sécheresse vaginale, pertes vaginales, hémorragies vaginales pendant les premières semaines de traitement. Ces hémorragies sont essentiellement apparues chez les patientes atteintes de cancer du sein avancé après l'arrêt d'autres traitements hormonaux. Elles sont probablement imputables à des modifications du taux d'oestradiol. Si les hémorragies persistent, des examens complémentaires sont indispensables.

Troubles généraux

Très fréquent: épuisement/fatigue (18,6%), asthénie légère à modérée (18,6%).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

L'expérience clinique lors de surdosage est limitée.

Les études cliniques ont été menées avec diverses posologies. Des doses uniques jusqu'à 60 mg ont été administrées à des sujets sains de sexe masculin, et des doses journalières jusqu'à 10 mg à des femmes ménopausées atteintes de cancer du sein avancé. Ces doses ont été bien tolérées.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement de l'intoxication est donc symptomatique. Lors du traitement des surdosages, rechercher si d'autres médicaments ont été pris en même temps.

Provoquer éventuellement des vomissements chez les patientes conscientes. Anastrozole n'étant que faiblement lié aux protéines plasmatiques, une dialyse peut également être efficace. De plus, mettre en oeuvre des mesures générales de soutien telles qu'une bonne surveillance de la patiente et des fonctions vitales.

Propriétés/Effets

Code ATC

L02BG03

Mécanisme d'action/Pharmacodynamique

L'anastrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol est essentiellement formé à partir de l'androstènedione. La transformation de l'androstènedione en estrone a lieu dans les tissus périphériques par l'enzyme aromatase. L'estrone est ensuite à son tour convertie en estradiol.

Des méthodes de dosage hautement sensibles ont montré que l'administration d'anastrozole à des femmes ménopausées à la dose journalière de 1 mg permettait une diminution >80% de la concentration d'estradiol. Il a été établi que la réduction du taux d'estradiol circulant peut avoir un effet inhibiteur sur la croissance des cancers du sein chez la femme.

Anastrozole Devatis est dénué de toute activité progestative, androgénique ou estrogénique.

Les doses allant jusqu'à 10 mg/jour d'anastrozole ne modifient pas la sécrétion de cortisol ou de l'aldostérone, mesurée avant et pendant une épreuve à l'ACTH. En conséquence, une administration simultanée de corticoïdes n'est pas nécessaire.

Efficacité clinique

Traitement adjuvant du cancer du sein

Une étude de phase III (ATAC) à 3 bras, menée avec 9366 patientes ménopausées, a comparé anastrozole, le tamoxifène et l'association des 2 produits. Les patientes incluses avaient subi une opération d'un cancer du sein au stade I ou II, dont 84% avec récepteurs hormonaux positifs, 61% avec nodules négatifs. 48% des patientes avaient subi une mastectomie, les 52% restantes avaient subi une opération sans ablation du sein. 63% des patientes ont subi une radiothérapie, 22% une chimiothérapie.

Les résultats du traitement sur 5 années et défini selon le protocole avec une durée d'observation moyenne de 68 mois (1226 événements) sont disponibles. Le critère d'efficacité primaire était la survie sans maladie. La durée moyenne du traitement était de 60 mois. Seuls 8% des patientes étaient encore sous traitement après 68 mois.

La comparaison entre anastrozole (3125 patientes) et tamoxifène (3116 patientes) montre un risque de rechute plus faible pour la survie sans maladie dans le groupe anastrozole. Les risques relatifs étaient $HR=0,87$, $p=0,0127$ pour le groupe «intention to treat» (ITT) et $HR=0,83$, $p=0,0049$ pour le groupe hormonorécepteurs positifs. Les cas de récurrence étaient statistiquement plus faibles sous anastrozole que sous tamoxifène ($HR=0,79$, $p=0,0005$ dans le groupe ITT; $HR=0,74$, $p=0,0002$ dans le groupe hormonorécepteurs positifs).

Anastrozole a montré une supériorité significative dans la population ITT sur le temps jusqu'à la survenue de métastases à distance ($HR=0,086$; $p=0,04$) et une tendance similaire dans le sous-groupe hormonorécepteurs positifs ($HR=0,84$; $p=0,06$).

Le risque d'un cancer du sein contralatéral était statistiquement plus faible dans le groupe anastrozole que dans le groupe tamoxifène.

Traitement du cancer du sein avancé

L'efficacité d'anastrozole 1 mg dans le traitement de 1^{re} intention du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées a été étudiée dans 2 études contrôlées et comparées au tamoxifène (0027 et 0030). Dans l'étude 0027, les taux de réponse (RC+RP) étaient de 32,9% sous anastrozole et de 32,6% sous tamoxifène; le délai jusqu'à la progression s'élevait à 8,3 mois pour les 2 bras de l'étude. Dans l'étude 0030, les taux de réponse (RC+RP) étaient de 21,1% sous anastrozole et de 17,0% sous tamoxifène; le délai jusqu'à la progression s'élevait à 11,1 mois sous anastrozole et à 5,6 mois sous tamoxifène. Les données sur la survie ne sont actuellement pas disponibles pour ces études. Une étude menée avec anastrozole à la dose de 1 mg/jour après l'échec d'un traitement par le tamoxifène a montré un taux de réponse clinique (RC/RP entre 10,1% et 10,4%) comparable à celui obtenu avec l'acétate de mégestrol. La survie était significativement plus longue chez les patientes traitées par anastrozole (temps médian jusqu'au décès de 26,7 mois sous anastrozole contre 22,5 mois sous acétate de mégestrol). Aucune différence statistiquement significative n'est apparue entre les traitements pour les paramètres «réponses tumorales objectives» et «délai jusqu'à la progression».

L'étude SABRE a examiné les avantages d'un ajout de risédronate 35 mg par jour chez 234 femmes ménopausées sous traitement adjuvant par anastrozole. Elle a distingué 3 strates:

- a. Faible risque de fractures (score T de 0 à -1 sans antécédent de fractures). Les patientes de la strate à faible risque n'ont reçu que de l'anastrozole en plus du traitement substitutif au calcium et à la vitamine D.
- b. Risque modéré (score T d'ostéopénie de <-1 à -2 sans antécédent de fractures et sans facteurs de risque tels qu'âge avancé, ménopause précoce, faible poids corporel, tabagisme ou antécédents familiaux de fractures chez des parents de premier degré). En plus de l'anastrozole, les femmes de la strate à risque modéré ont reçu soit du risédronate, soit un placebo.
- c. Risque élevé (score T d'ostéoporose de <-2 ou ostéopénie en présence de facteurs de risque). Les femmes de la strate à risque élevé ont toutes reçu du risédronate.

Les femmes de la strate à faible risque n'ont présenté à 12 mois aucune modification de la densité minérale osseuse (DMO), mais à 24 mois une réduction significative de 2,07% ($p = 0,01$) de la DMO du rachis lombaire par rapport aux valeurs initiales.

Chez les femmes de la strate à risque modéré, on a pu observer à 12 et à 24 mois un avantage du traitement complémentaire par risédronate, avec augmentation de la DMO en mesure de 1,2 et de 2,4% dans le groupe sous risédronate, tandis que la DMO a baissé de -1,22 et de 1,76% dans le groupe placebo.

Chez les femmes de la strate à risque élevé, la différence versus valeurs initiales a été de 3,36% à 12 mois et de 3,02% à 24 mois.

L'étude ne rapporte pas de données de fractures.

Pharmacocinétique

La pharmacologie de l'anastrozole est dose-linéaire.

Absorption

L'anastrozole est rapidement résorbé; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en l'espace de 2 heures après la prise à jeun. La biodisponibilité orale s'élève à 100-104%. L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse à laquelle la concentration plasmatique maximale est atteinte ($C_{\max} = 36$ ng/ml après la prise de 1 mg d'anastrozole), sans modifier cependant l'ampleur de la résorption. A la posologie de 1 mg par jour, 7 jours sont nécessaires pour atteindre environ 90-95% de la concentration plasmatique à l'état d'équilibre.

Distribution

La liaison de l'anastrozole aux protéines est de 40% environ. Le volume de distribution V_{dss}/F s'élève à environ 90 litres.

Métabolisme

Chez la femme ménopausée, l'anastrozole est largement métabolisé dans le foie. La transformation métabolique s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaison. Le triazole, l'un des principaux métabolites dans le plasma et l'urine, ne possède aucun effet inhibiteur sur l'aromatase.

Les études effectuées sur les microsomes hépatiques humains permettent de conclure que le CYP3A4 est principalement responsable du métabolisme oxydatif et l'UGT1A4 de la glucuroconjugaison de l'anastrozole.

Élimination

L'anastrozole est éliminé principalement dans l'urine sous forme de métabolites. Moins de 10% d'une dose se retrouvent dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. La demi-vie d'élimination de l'anastrozole s'élève à 40-50 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

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

Troubles de la fonction hépatique et rénale

La clairance chez les volontaires avec cirrhose du foie ou insuffisance rénale stabilisées se situe dans les limites normales observées chez les volontaires sains.

Enfants et adolescents

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

Données précliniques

Toxicité aiguë

Lors d'études sur la toxicité aiguë, la dose létale moyenne chez les rongeurs était supérieure à 100 mg/kg/jour par voie orale, et supérieure à 50 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale. Chez le chien, la dose létale moyenne par voie orale était supérieure à 45 mg/kg/jour lors d'une étude de toxicité aiguë par voie orale.

Toxicité à long terme (ou toxicité en cas d'administration répétée)

Les études de toxicité chronique ont été réalisées chez le rat et le chien par administration réitérée. Au cours de ces études de toxicité, le seuil de dose critique à partir duquel une toxicité se manifeste, n'a pas été établi pour l'anastrozole. Les effets qui ont été observés aux doses faibles (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.

Mutagénicité

L'anastrozole s'est avéré exempt de pouvoir mutagène ou clastogène dans les études de toxicologie génétique.

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 du stroma utérin et chez le mâle des adénomes thyroïdiens à la dose élevée de 25 mg/kg/jour. L'exposition à laquelle ces modifications sont apparues est environ 100 fois supérieure à l'exposition atteinte en médecine humaine aux doses thérapeutiques. Les modifications citées sont considérées comme cliniquement non pertinentes dans le traitement des patientes par l'anastrozole.

Une étude d'oncogénicité de 2 ans chez la souris a entraîné une induction de tumeurs ovariennes bénignes et un changement de l'incidence des néoplasmes lymphoréticulaires (moins de sarcomes histiocytaires chez les femelles et plus de décès secondaires à des lymphomes). Ces observations sont considérées comme des effets de l'inhibition de l'aromatase spécifiques à la souris, et sans pertinence clinique pour le traitement des patientes par l'anastrozole.

Toxicité sur la reproduction

(Voir «Grossesse/Allaitement»)

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C dans l'emballage original.

Tenir hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

65922 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 1 mg: 30 et 100 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Janvier 2026