

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr MYLAN-ANASTROZOLE**

(anastrozole, USP)

Comprimés à 1 mg

Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Toronto, ON  
M8Z 2S6

**Date de révision :** Le 13 juin 2014

Numéro de contrôle : 174695

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
SURDOSAGE .....	24
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	24
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	27
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION.....	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	29
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	46
TOXICOLOGIE .....	47
BIBLIOGRAPHIE .....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....</b>	<b>55</b>

**Pr MYLAN-ANASTROZOLE**  
(anastrozole)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX  
PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé / 1 mg	Lactose anhydre, hydroxypropyl méthylcellulose, stéarate de magnésium, polydextrose, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane, triacétine

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

MYLAN-ANASTROZOLE (anastrozole) est indiqué pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

**Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.

**Enfants**

MYLAN-ANASTROZOLE n'est pas recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

**CONTRE-INDICATIONS**

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à MYLAN-ANASTROZOLE (anastrozole) ou à l'un des ingrédients de ce produit. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- Les femmes enceintes ou qui allaitent.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Non recommandé chez les femmes non ménopausées, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ces patientes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- Non recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population (voir la section Cas particuliers, Enfants, ci-dessous).
- Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale grave devraient être soupesés soigneusement (voir les sections Troubles hépatiques/biliaires et Troubles rénaux ci-dessous).
- Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'ostéoporose ou étant à risque d'ostéoporose devraient être soupesés soigneusement (voir la section Troubles musculosquelettiques ci-dessous).
- Administrer sous la supervision d'un médecin qualifié et habitué à utiliser des médicaments anticancéreux (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Organisme entier

MYLAN-ANASTROZOLE risque peu de nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Cependant, de l'asthénie et de la somnolence ont été signalées à l'emploi d'anastrozole de sorte que les patientes qui éprouvent ces symptômes doivent faire preuve de prudence si elles conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines.

### Troubles cardiovasculaires

Au cours d'une étude clinique, des événements cardiovasculaires ischémiques ont été signalés plus fréquemment chez les patientes sous anastrozole comparativement aux patientes sous tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative. Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Les manifestations indésirables graves ont continué d'être consignées pendant la période de suivi sans traitement, et la fréquence des événements cardiovasculaires signalés à l'emploi d'anastrozole a été analogue à celle notée avec le tamoxifène (3,9 % et 3,7 % respectivement).

### **Troubles hépatiques/biliaires**

La pharmacocinétique de l'anastrozole a été étudiée en présence de cirrhose hépatique stable imputable à une consommation excessive d'alcool. La clairance orale apparente de l'anastrozole était environ 30 % inférieure chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique par comparaison aux sujets témoins dont la fonction hépatique était normale. Cependant, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les sujets cirrhotiques se situaient à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées chez les sujets normaux pour tous les essais cliniques. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

L'anastrozole n'a pas été étudié chez des femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes devraient être soupesés soigneusement avant l'administration d'anastrozole.

### **Troubles musculo-squelettiques**

**Arthralgie/Arthrite :** L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris de l'anastrozole, peut entraîner de l'arthralgie/arthrite, ce qui peut avoir un impact sur l'observance du traitement et la qualité de vie.

Au cours d'une étude clinique, 35,6 % des patientes du groupe sous l'anastrozole ont rapporté des douleurs/raideurs articulaires (comprenant arthralgie, arthrose, arthrite et troubles articulaires) par rapport à 29,4 % des patientes du groupe sous tamoxifène. À elle seule, l'arthrite a été signalée chez 16,6 % des patientes du groupe sous l'anastrozole par rapport à 14,4 % des patientes du groupe sous tamoxifène.

**Densité minérale osseuse :** Les produits qui diminuent les concentrations d'œstrogènes, dont l'anastrozole, peuvent entraîner une réduction de la densité minérale osseuse, augmentant la possibilité de risque de fractures. Des données ressorties d'une étude de phases III/IV révèlent que, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et présentant un risque modéré (score T < -1,0 à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, à condition que le score T soit  $\geq$  -2,0 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité) ou élevé (score T < -2,0 à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, ou antécédents personnels de fracture par fragilité) de fracture par fragilité, la prise d'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) peut inhiber la baisse de la densité minérale osseuse (DMO). Toutes les patientes participant à cette étude ont également pris de la vitamine D et un supplément de calcium. Les patientes présentant un faible risque (score T  $\geq$  -1,0 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité) de fracture par fragilité dans cette étude ont été traitées uniquement par l'anastrozole et n'ont pas affiché de baisse de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois de traitement, mais des variations statistiquement significatives ont été notées après 24 mois de traitement (variation estimée en pourcentage de -2,07 %; intervalle de confiance (IC) à 95 % : -3,60, -0,53; p = 0,0109). Aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été observée, après 12 et 24 mois, chez les femmes à faible risque (voir Essais cliniques, Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation de la densité osseuse). Les femmes doivent faire évaluer leur risque d'ostéoporose, qui doit être pris en charge conformément aux pratiques locales et aux lignes

directrices cliniques.

**Myalgie :** La myalgie a été associée aux anti-oestrogènes et aux agents qui diminuent les concentrations d'oestrogènes. Dans le cadre d'un traitement adjuvant, des douleurs musculaires ont été signalées à une fréquence plus élevée sous anastrozole (5,8 %) que sous tamoxifène (5,2 %) dans l'étude.

### **Autre**

L'anastrozole n'a pas fait l'objet d'études dans les cas de métastases cérébrales ou leptoméningées ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire diffuse.

### **Troubles rénaux**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale de l'anastrozole diminuait proportionnellement à la clairance de la créatinine et était d'environ 50 % inférieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 0,5 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) par comparaison aux sujets témoins. La clairance rénale ne constituant pas une voie d'élimination significative, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance rénale.

L'anastrozole n'a pas été étudié chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et d'une insuffisance rénale grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes présentant une insuffisance rénale grave devraient être soupesés soigneusement avant l'administration d'anastrozole.

### **Populations particulières**

**Grossesse :** MYLAN-ANASTROZOLE est contre-indiqué pendant la grossesse.

L'étendue de l'exposition à l'anastrozole pendant la grossesse durant les essais cliniques et après la commercialisation du produit est très limitée (cas individuels seulement). Si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament, elle doit être informée des risques possibles pour le fœtus ainsi que du risque potentiel de fausse couche.

On a constaté que l'anastrozole traverse la barrière placentaire après l'administration orale de 0,1 mg/kg à des rates et à des lapines. Des études sur la rate et la lapine avec des doses équivalentes ou supérieures à 0,1 et 0,02 mg/kg/jour respectivement (ce qui correspond environ à 1 et 1/3, respectivement, de la dose recommandée pour l'humain exprimée en mg/m<sup>2</sup>), administrées pendant l'organogenèse, ont montré que l'anastrozole augmente le nombre d'avortements spontanés (augmentation du nombre d'avortements avant et après l'implantation, augmentation de la résorption et réduction du nombre de fœtus vivants). Les effets étaient reliés à la dose chez les rates. Le poids du placenta était significativement plus élevé chez les rates aux doses de 0,1 mg/kg/jour ou plus.

Des signes de toxicité fœtale, incluant le retard du développement fœtal (c.-à-d. ossification

incomplète et réduction du poids corporel fœtal) ont été observés chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses de 1 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose recommandée chez l'humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>). On n'a pas observé de signe de tératogénicité chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez les lapines, l'anastrozole a occasionné des avortements à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour (environ 16 fois la dose recommandée chez l'humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>). On n'a pas observé de signe de tératogénicité chez les petits de lapines recevant 0,2 mg/kg/jour (environ 3 fois la dose recommandée chez l'humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

**Allaitement :** MYLAN-ANASTROZOLE est contre-indiqué pendant l'allaitement.

**Enfants :** Anastrozole n'est pas recommandé chez les enfants, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

**Personnes âgées :** Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et des volontaires ménopausées. La pharmacocinétique de l'anastrozole était similaire dans les deux groupes et n'était pas influencée par l'âge.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

L'anastrozole n'a pas semblé influencer les résultats des tests de laboratoire habituels.

Au cours d'un essai clinique, les patientes traitées par l'anastrozole ont été plus nombreuses à présenter un taux de cholestérol sérique élevé que les patientes recevant le tamoxifène (9,0 % et 3,5 %, respectivement). Le profil lipidique a été évalué dans le cadre d'un autre essai clinique d'envergure. Or, le traitement par l'anastrozole seul pendant 12 mois n'a eu aucun effet sur celui-ci.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

En général, l'anastrozole est bien toléré. Les manifestations indésirables sont habituellement d'intensité légère à modérée et entraînent rarement l'abandon du traitement.

L'action pharmacologique de l'anastrozole peut entraîner certains effets prévus. L'arthrite/l'arthralgie, les douleurs/raideurs articulaires et les bouffées de chaleur ont été rapportées très fréquemment ( $\geq 10\%$ ). Les manifestations indésirables courantes ( $\geq 1\% - 10\%$ ) sont : asthénie, douleur/raideur articulaires, douleur osseuse, myalgie, syndrome du canal carpien, perturbations sensorielles (y compris paresthésie, perte du goût et altération du goût), sécheresse vaginale, cheveux clairsemés (alopécie), éruption cutanée, nausées, diarrhée, céphalées et hausses des taux de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST). Les manifestations indésirables peu courantes ( $\geq 0,1\% - 1\%$ ) sont : saignements vaginaux, doigt à ressort, anorexie, hypercholestérolémie, hypercalcémie, vomissements, somnolence, hépatite et hausses des taux de gamma-glutamyltransférase (gamma-GT) et de bilirubine. De rares cas ( $0,1\% - 0,1\%$ ) de vascularite cutanée ont été observés. On a aussi rapporté des cas très rares ( $< 0,01\%$ ) d'érythème

polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de réactions allergiques dont l'œdème de Quincke, l'urticaire et l'anaphylaxie. Ces rapports de fréquence proviennent de plusieurs études sur l'anastrozole, ainsi que de rapports postcommercialisation.

Lors d'un essai clinique, des événements cardiovasculaires ischémiques ont été signalés plus fréquemment chez les patientes sous anastrozole comparativement aux patientes sous tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative. Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Les manifestations indésirables graves ont continué d'être consignées pendant la période de suivi sans traitement, et l'incidence des événements cardiovasculaires signalés à l'emploi d'anastrozole a été analogue à celle notée avec le tamoxifène (3,9 % et 3,7 % respectivement).

Dans les essais cliniques, des cas de syndrome du canal carpien ont été signalés en plus grand nombre chez les patientes sous anastrozole que chez les patientes sous tamoxifène. La plupart des cas sont survenus chez des patientes présentant des facteurs de risque identifiables de cette affection. Dans un essai clinique qui portait sur des traitements adjuvants, 83 épisodes de syndrome du canal carpien sont survenus chez 78 patientes du groupe sous anastrozole en monothérapie, et 22 épisodes sont survenus chez 22 patientes du groupe sous tamoxifène.

Des cas de saignements vaginaux ont été signalés peu fréquemment, surtout au cours des premières semaines suivant le passage d'un autre traitement hormonal au traitement par l'anastrozole. En cas de persistance des saignements, des évaluations complémentaires devront être envisagées.

### **Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques**

#### **Traitement adjuvant du cancer du sein précoce chez les femmes ménopausées<sup>1</sup> :**

L'anastrozole a généralement été bien toléré au cours de l'essai clinique. Au moment de l'analyse à la fin du traitement de 5 ans, la durée médiane du traitement adjuvant était de 59,8 mois et de 59,6 mois respectivement chez les femmes recevant l'anastrozole à 1 mg et le tamoxifène à 20 mg. L'association de l'anastrozole et du tamoxifène ne s'est pas révélée avantageuse sur le plan de l'innocuité par comparaison au tamoxifène en monothérapie après les résultats de la première analyse (durée médiane du traitement d'environ 33 mois).

Sur le plan statistique, l'anastrozole a été associé à significativement moins d'arrêts de traitement en raison de manifestations indésirables comparativement au tamoxifène (11,1 % vs 14,3 %) et à moins de réactions indésirables médicamenteuses entraînant l'arrêt du traitement (6,5 % vs 8,9 %). La fréquence des manifestations indésirables graves est significativement plus faible chez les patientes recevant de l'anastrozole à 1 mg que chez celles recevant du tamoxifène à 20 mg (33,3 % vs 36,0 %).

---

<sup>1</sup> Mylan Pharmaceuticals ULC ne commercialise MYLAN-ANASTROZOLE d'aucune façon et pour aucun usage autre que l'indication décrite dans la section précitée, intitulée « INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ». MYLAN-ANASTROZOLE est indiqué uniquement pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

Les manifestations indésirables qui se sont produites à une fréquence d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou dans les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement sont présentées ci-dessous au tableau 1.

**Tableau 1 Manifestations indésirables observées chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou dans les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement**

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par COSTART	Nombre (%) de patientes <sup>a</sup>			
	Analyse après 33 mois (données se terminant le 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données se terminant le 31 mars 2004)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
<b>Organisme entier</b>				
Asthénie	483 (15,6)	466 (15,1)	575 (18,6)	544 (17,6)
Douleur	432 (14,0)	413 (13,3)	533 (17,2)	485 (15,7)
Dorsalgie	238 (7,7)	234 (7,6)	321 (10,4)	309 (10,0)
Céphalées	253 (8,2)	197 (6,4)	314 (10,2)	249 (8,0)
Blessure accidentelle	195 (6,3)	189 (6,1)	311 (10,1)	303 (9,8)
Infections	197 (6,4)	205 (6,6)	285 (9,2)	276 (8,9)
Douleur abdominale	202 (6,5)	211 (6,8)	271 (8,8)	276 (8,9)
Douleur thoracique	145 (4,7)	115 (3,7)	200 (6,5)	150 (4,8)
Syndrome pseudo-grippal	146 (4,7)	164 (5,3)	175 (5,7)	195 (6,3)
Néoplasie	101 (3,3)	99 (3,2)	162 (5,2)	144 (4,7)
Kyste	96 (3,1)	110 (3,6)	138 (4,5)	162 (5,2)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>				
Vasodilatation	1060 (34,3)	1229 (39,7)	1104 (35,7)	1264 (40,9)
Hypertension	255 (8,2)	218 (7,0)	402 (13,0)	349 (11,3)
<b>Troubles digestifs</b>				
Nausées	287 (9,3)	281 (9,1)	343 (11,1)	335 (10,8)
Diarrhée	206 (6,7)	168 (5,4)	265 (8,6)	216 (7,0)
Constipation	183 (5,9)	203 (6,6)	249 (8,1)	252 (8,1)
Trouble gastro-intestinal	126 (4,1)	104 (3,4)	210 (6,8)	158 (5,1)
Dyspepsie	150 (4,9)	124 (4,0)	206 (6,7)	169 (5,5)
<b>Troubles hématologiques et lymphatiques</b>				
Lymphœdème	247 (8,0)	277 (9,0)	304 (9,8)	341 (11,0)
Anémie	73 (2,4)	102 (3,3)	113 (3,7)	159 (5,1)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Œdème périphérique	236 (7,6)	246 (8,0)	311(10,1)	343(11,1)
Gain pondéral	234 (7,6)	236 (7,6)	285 (9,2)	274 (8,9)
Hypercholestérolémie	186 (6,0)	68 (2,2)	278 (9,0)	108 (3,5)
<b>Troubles musculosquelettiques</b>				
Arthrite	380 (12,3)	296 (9,6)	512 (16,6)	445 (14,4)
Arthralgie	386 (12,5)	252 (8,1)	467 (15,1)	344 (11,1)
Ostéoporose	192 (6,2)	134 (4,3)	325 (10,5)	226 (7,3)
Fracture	183 (5,9)	115 (3,7)	315 (10,2)	209 (6,8)
Arthrose	161 (5,2)	112 (3,6)	207 (6,7)	156 (5,0)

**Tableau 1 Manifestations indésirables observées chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement**

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART (traduction)	Nombre (%) de patientes <sup>a</sup>			
	Analyse après 33 mois (données se terminant le 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données se terminant le 31 mars 2004)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
Douleur osseuse	158 (5,1)	139 (4,5)	201 (6,5)	185 (6,0)
Troubles articulaires	102 (3,3)	95 (3,1)	184 (6,0)	160 (5,2)
Myalgie	114 (3,7)	103 (3,3)	179 (5,8)	160 (5,2)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Dépression	323 (10,4)	315 (10,2)	413 (13,4)	382 (12,3)
Insomnie	253 (8,2)	226 (7,3)	309 (10,0)	281 (9,1)
Étourdissements	180 (5,8)	191 (6,2)	236 (7,6)	234 (7,6)
Paresthésie	181 (5,9)	106 (3,4)	215 (7,0)	145 (4,7)
Anxiété	147 (4,8)	147 (4,8)	195 (6,3)	180 (5,8)
<b>Troubles respiratoires</b>				
Pharyngite	335 (10,8)	327 (10,6)	443 (14,3)	422 (13,6)
Toux exacerbée	194 (6,3)	216 (7,0)	261 (8,4)	287 (9,3)
Dyspnée	173 (5,6)	164 (5,3)	234 (7,6)	237 (7,7)
Sinusite	137 (4,4)	118 (3,8)	184 (6,0)	159 (5,1)
Bronchite	126 (4,1)	107 (3,5)	167 (5,4)	153 (4,9)
<b>Troubles de la peau et des annexes cutanées</b>				
Éruption cutanée	281 (9,1)	314 (10,1)	333 (10,8)	387 (12,5)
Transpiration	112 (3,6)	158 (5,1)	145 (4,7)	177 (5,7)
<b>Troubles des organes des sens</b>				
Cataracte spécifiée	107 (3,5)	116 (3,7)	182 (5,9)	213 (6,9)
<b>Troubles génito-urinaires</b>				
Douleur mammaire	176 (5,7)	121 (3,9)	251 (8,1)	169 (5,5)
Infection des voies urinaires	169 (5,5)	224 (7,2)	244 (7,9)	313 (10,1)
Vulvovaginite	169 (5,5)	119 (3,8)	194 (6,3)	150 (4,8)
Néoplasie mammaire	94 (3,0)	89 (2,9)	164 (5,3)	139 (4,5)
Vaginite	79 (2,6)	122 (3,9)	125 (4,0)	158 (5,1)
Hémorragie vaginale <sup>b</sup>	100 (3,2)	151 (4,9)	122 (3,9)	180 (5,8)
Leucorrhée	68 (2,2)	264 (8,5)	86 (2,8)	286 (9,2)

<sup>a</sup> Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une même catégorie ne sont comptées qu'une seule fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

<sup>b</sup> Hémorragie vaginale sans autre diagnostic.

COSTART - *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*.

n - Nombre de patientes ayant reçu le traitement.

Au départ, il avait été décidé que certaines manifestations indésirables (quelle que soit la causalité avec le médicament) et combinaisons de manifestations indésirables allaient faire l'objet d'une analyse, compte tenu des propriétés pharmacologiques et des effets secondaires connus de l'anastrozole et du tamoxifène. Le tamoxifène a été supérieur à l'anastrozole sur le plan statistique pour ce qui est des manifestations indésirables au niveau des troubles articulaires et des fractures (y compris les fractures de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet), tandis que l'anastrozole a été statistiquement supérieur au tamoxifène pour ce qui est des manifestations indésirables au niveau des bouffées de chaleur, des saignements vaginaux, des écoulements vaginaux, du cancer de l'endomètre, des thromboembolies veineuses (y compris les thromboembolies veineuses profondes) et des événements vasculaires cérébraux ischémiques.

Après un suivi médian de 68 mois, on a constaté un taux de fracture de 22 pour 1000 années-patients avec l'anastrozole et un taux de 15 pour 1000 années-patients avec le tamoxifène. Dans l'essai clinique, le taux de fractures de la hanche était semblable pour l'anastrozole et le tamoxifène. Après un suivi médian de 100 mois, des fractures avaient été signalées plus souvent chez les patientes sous anastrozole que chez les patientes sous tamoxifène, aussi bien pendant qu'après le traitement (13,7 % vs 10,1 %; voir le tableau 2), mais le taux de fractures est resté stable entre les deux groupes. Au cours de la période de suivi post-traitement, les taux annuels de fractures ont été semblables dans les groupes sous anastrozole et sous tamoxifène, et l'augmentation du taux d'épisodes de fracture notée pendant le traitement n'a plus été observée une fois le traitement terminé, comme le montre la figure 1.

**Tableau 2 Fréquence des fractures (pendant et après le traitement à l'étude)**

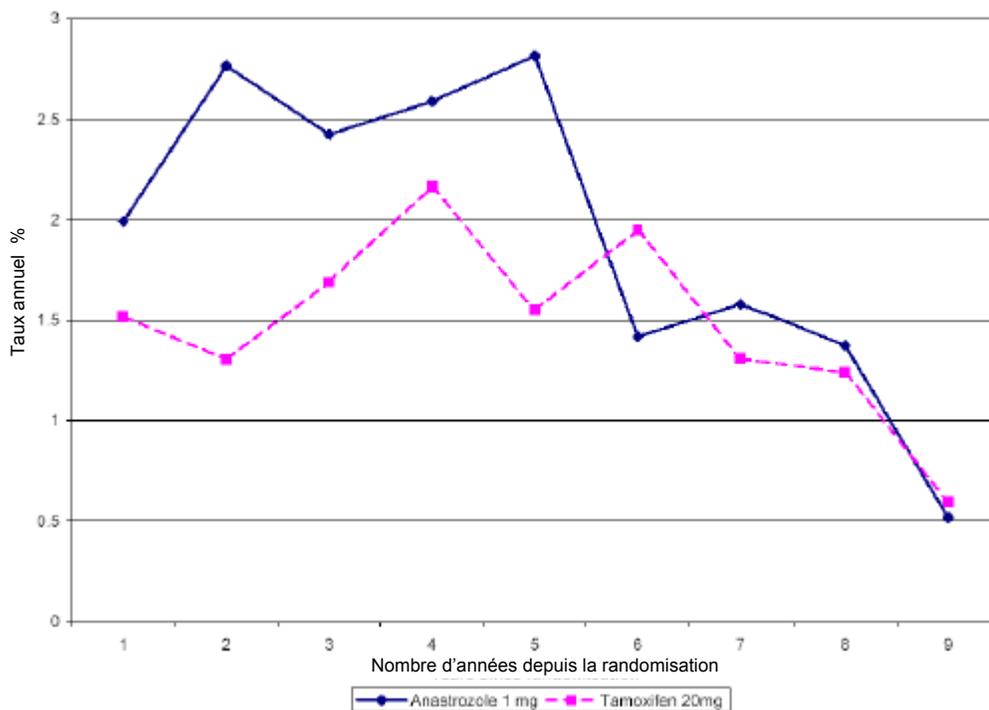
Catégorie	Nombre (%) de patientes <sup>a</sup> Analyse de mise à jour en 2007 (données se terminant le 31 mars 2007)	
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)
<b>Graves ou non graves</b>		
Toutes fractures	425 (13,7)	313 (10,1)
Poignet/de Pouteau-Colles	95 (3,1)	84 (2,7)
Colonne vertébrale	61 (2,0)	38 (1,2)
Hanche	49 (1,6)	42 (1,4)
<b>Graves</b>		
Toutes fractures	212 (6,9)	170 (5,5)
Poignet/de Pouteau-Colles	49 (1,6)	45 (1,5)
Colonne vertébrale	23 (0,7)	18 (0,6)
Hanche	46 (1,5)	40 (1,3)

<sup>a</sup> Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une même catégorie ne sont comptées qu'une seule fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

Remarque : Les manifestations indésirables consignées après le traitement à l'étude sont les manifestations indésirables graves et les fractures signalées comme étant graves ou non graves, qui sont survenues plus de 14 jours après l'arrêt du traitement à l'étude (mais dans les 10 ans suivant le début du traitement à l'étude). Les

manifestations indésirables étant apparues après la première visite pour récurrence n'ont pas été consignées.  
 Remarque : Pour la notification des manifestations indésirables consignées après le traitement à l'étude, le fait que la patiente ait présenté ou non une manifestation semblable pendant le traitement n'a pas été pris en compte.  
 N - Nombre de patientes ayant reçu le traitement.

**Figure 1. Taux annuels d'un premier événement pour toutes les fractures survenues pendant ou après le traitement à l'étude**



Lors de l'essai clinique, des événements cardiovasculaires ischémiques ont été signalés plus fréquemment chez les patientes sous anastrozole comparativement aux patientes sous tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative (voir le tableau 3). Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Entre l'analyse effectuée à 33 mois et celle effectuée à 68 mois, la fréquence des événements cardiovasculaires est également demeurée stable avec le temps entre les deux groupes de traitement. La fréquence des infarctus du myocarde a augmenté de 0,1 % dans le groupe sous anastrozole et de 0,2 % dans le groupe sous tamoxifène; la fréquence des accidents vasculaires cérébraux a augmenté de 0,3 % dans chaque groupe de traitement. Au cours de la période de suivi sans traitement, durant laquelle on a continué de consigner les manifestations indésirables graves, la fréquence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux a été comparable dans les deux groupes de traitement.

Le tableau 3 résume les manifestations indésirables prédéfinies s'étant produites dans les deux groupes durant le traitement et après la fin du traitement de l'étude.

**Tableau 3 Fréquence des manifestations indésirables prédéfinies dans les deux groupes durant le traitement et après la fin de celui-ci lors de l'essai clinique\***

Manifestation indésirable	Nombre (%) de patientes <sup>a</sup>			
	Analyse à la fin du traitement de 5 ans (données se terminant le 31 mars 2004)			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	Risque relatif approché <sup>b</sup>	Valeur p
Bouffées de chaleur	1104 (35,7)	1264 (40,9)	0,80	< 0,0001
Troubles de l'humeur	600 (19,4)	557 (18,0)	1,10	0,2
Fatigue/asthénie	577 (18,7)	544 (17,6)	1,08	0,3
Nausées et vomissements	396 (12,8)	385 (12,4)	1,03	0,7
Écoulements vaginaux	111 (3,6)	407 (13,2)	0,25	< 0,0001
Saignements vaginaux	171 (5,5)	323 (10,4)	0,50	< 0,0001
Douleur/raideur articulaires	1111 (35,9)	922 (29,8)	1,32	< 0,0001
Fractures	340 (11,0)	238 (7,7)	1,48	< 0,0001
Fractures de la colonne vertébrale, de la hanche ou du poignet/Pouteau-Colles	148 (4,8)	112 (3,6)	1,34	0,02
Hanche <sup>c</sup>	37 (1,2)	31 (1,0)	NC	NC
Colonne vertébrale <sup>c</sup>	45 (1,5)	27 (0,9)	NC	NC
Poignet/Pouteau-Colles <sup>c</sup>	72 (2,3)	63 (2,0)	NC	NC
Cataractes	191 (6,2)	219 (7,1)	0,86	0,2
Maladie cardiovasculaire ischémique	137 (4,4)	119 (3,8)	1,16	0,2
Angine de poitrine <sup>c</sup>	75 (2,4)	56 (1,8)	NC	NC
Infarctus du myocarde <sup>c</sup>	42 (1,4)	40 (1,3)	NC	NC
Maladie coronarienne <sup>c</sup>	26 (0,7)	27 (0,9)	NC	NC
Ischémie myocardique <sup>c</sup>	24 (0,8)	16 (0,5)	NC	NC
Thromboembolies veineuses	95 (3,1)	151 (4,9)	0,62	0,0003
Thromboembolies veineuses profondes	57 (1,8)	83 (2,7)	0,68	0,03
Événements vasculaires cérébraux ischémiques	67 (2,2)	94 (3,0)	0,71	0,03
Cancer de l'endomètre <sup>d</sup>	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29	0,02

\* Toutes les manifestations indésirables survenues durant le traitement ou les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement; toutes les manifestations indésirables graves et toutes les fractures non graves survenues plus de 14 jours après la fin du traitement et avant la confirmation d'une récurrence du cancer du sein.

<sup>a</sup> Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une même catégorie ne sont comptées qu'une seule fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

<sup>b</sup> Un rapport de cote (RC) (*odds ratio*) inférieur à 1,00 pour une manifestation indique que le traitement par l'anastrozole à 1 mg est associé à une fréquence réduite de cette manifestation par rapport au tamoxifène à 20 mg.

<sup>c</sup> Traduction des termes préférés individuels de COSTART pour une catégorie particulière de manifestation. La catégorie générale était «manifestation indésirable prédéfinie».

<sup>d</sup> Pourcentages calculés en fonction du nombre de patientes dont l'utérus était intact au départ (n = 2229 pour l'anastrozole et n = 2236 pour le tamoxifène).

n - Nombre de patientes traitées.

NC - Non calculé.

### Cancer du sein avancé :

On a comparé l'anastrozole (dose quotidienne de 1 mg) au tamoxifène (dose quotidienne de 20 mg) dans deux essais cliniques contrôlés portant sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Le tableau 4 présente les manifestations indésirables observées chez plus de 5 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe thérapeutique de ces deux études, toutes causes confondues.

**Tableau 4 Nombre (%) de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0027 et 0030\***

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 506)	Tamoxifène à 20 mg (n = 511)
<b>Organisme entier</b>		
Asthénie	83 (16,4)	81 (15,9)
Douleur	70 (13,8)	73 (14,3)
Dorsalgie	60 (11,9)	68 (13,3)
Céphalées	47 (9,3)	40 (7,8)
Douleur thoracique	37 (7,3)	37 (7,2)
Syndrome pseudo-grippal	35 (6,9)	30 (5,9)
Douleur pelvienne	23 (4,5)	30 (5,9)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Vasodilatation	128 (25,3)	106 (20,7)
Hypertension	25 (4,9)	36 (7,0)
<b>Troubles digestifs</b>		
Nausées	94 (18,6)	106 (20,7)
Constipation	47 (9,3)	66 (12,9)
Douleur abdominale	40 (7,9)	38 (7,4)
Diarrhée	40 (7,9)	33 (6,5)
Vomissements	38 (7,5)	36 (7,0)
Anorexie	26 (5,1)	46 (9,0)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Œdème périphérique	51 (10,1)	41 (8,0)
<b>Troubles musculosquelettiques</b>		
Douleur osseuse	54 (10,7)	52 (10,2)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Insomnie	30 (5,9)	28 (5,5)
Étourdissements	30 (5,9)	22 (4,3)

**Tableau 4 Nombre (%) de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0027 et 0030\***

<b>Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme</b>	<b>Anastrozole à 1 mg (n = 506)</b>	<b>Tamoxifène à 20 mg (n = 511)</b>
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Hypertonie	16 (3,2)	26 (5,1)
<b>Troubles respiratoires</b>		
Toux exacerbée	55 (10,9)	52 (10,2)
Dyspnée	51 (10,1)	47 (9,2)
Pharyngite	49 (9,7)	68 (13,3)
<b>Troubles de la peau et des annexes cutanées</b>		
Éruption cutanée	38 (7,5)	34 (6,7)
<b>Troubles génito-urinaires</b>		
Leucorrhée	9 (1,8)	31 (6,1)

\* Une patiente peut avoir eu plus d'une manifestation indésirable.

On a réalisé l'analyse statistique de la fréquence de neuf catégories prédéfinies de manifestations indésirables possiblement attribuables à l'action pharmacologique de l'anastrozole ou du tamoxifène en se fondant sur les profils d'innocuité établis de ces deux produits. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes traités. Les résultats de cette analyse sont présentés au tableau 5.

**Tableau 5 Nombre (%) de patientes dans les études 0027 et 0030\***

<b>Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme</b>	<b>Anastrozole à 1 mg n = 506 (%)</b>	<b>Tamoxifène à 20 mg n = 511 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Poussées de progression tumorale	15 (3,0)	18 (3,5)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>		
Bouffées de chaleur	134 (26,5)	118 (23,1)
Maladie thromboembolique	23 (4,5)	39 (7,6)
<b>Troubles digestifs</b>		
Troubles gastro-intestinaux	170 (33,6)	196 (38,4)

**Tableau 5** Nombre (%) de patientes dans les études 0027 et 0030\*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg n = 506 (%)	Tamoxifène à 20 mg n = 511 (%)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>		
Gain pondéral	11 (2,2)	8 (1,6)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Léthargie	6 (1,2)	15 (2,9)
<b>Troubles génito-urinaires</b>		
Sécheresse vaginale	15 (3,0)	13 (2,5)
Saignements vaginaux	5 (1,0)	11 (2,2)

\* Une patiente peut figurer dans plus d'une rangée.

La faible fréquence de pertes vaginales et de saignements vaginaux est conforme à l'activité pharmacologique connue de l'anastrozole qui, comme prévu, n'a aucun effet œstrogénique ni aucun effet sur l'endomètre. Malgré l'absence d'activité œstrogénique de l'anastrozole, celui-ci n'a pas entraîné plus de cas d'infarctus du myocarde ou de fracture pathologique que le tamoxifène, et la fréquence de maladie thromboembolique était faible.

### Cancer du sein avancé ayant évolué après le traitement au tamoxifène

Le tableau 6 présente les manifestations indésirables observées chez plus de 5 % des participantes à l'un ou l'autre des groupes de traitement dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés comparant l'administration d'anastrozole (à raison de 1 mg ou de 10 mg) et d'acétate de mégésterol (à raison de 160 mg), toutes causes confondues :

**Tableau 6** Nombre et pourcentage de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0004 et 0005\*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégésterol (à 160 mg) n = 253
<b>Organisme entier</b>			
Asthénie	42 (16,0)	33 (13,4)	47 (18,6)
Céphalées	34 (13,0)	44 (17,9)	24 (9,5)
Douleur	28 (10,7)	38 (15,4)	29 (11,5)
Dorsalgie	28 (10,7)	26 (10,6)	19 (7,5)

**Tableau 6 Nombre et pourcentage de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0004 et 0005\***

<b>Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme</b>	<b>Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)</b>	<b>Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)</b>	<b>Acétate de mégestrol (à 160 mg) n = 253</b>
Douleur pelvienne	14 (5,3)	17 (6,9)	13 (5,1)
Douleur thoracique	13 (5,0)	18 (7,3)	13 (5,1)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>			
Bouffées de chaleur	32 (12,2)	29 (10,6)	21 (8,3)
<b>Troubles digestifs</b>			
Nausées	41 (15,6)	48 (19,5)	28 (11,1)
Vomissements	24 (9,2)	26 (10,6)	16 (6,3)
Diarrhée	22 (8,4)	18 (7,3)	7 (2,8)
Constipation	18 (6,9)	18 (7,3)	21 (8,3)
Douleur abdominale	18 (6,9)	14 (5,7)	18 (7,1)
Anorexie	18 (6,9)	19 (7,7)	11 (4,3)
Sécheresse buccale	15 (5,7)	11 (4,5)	13 (5,1)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>			
Œdème périphérique	14 (5,3)	21 (8,5)	28 (11,1)
Gain pondéral	4 (1,5)	9 (3,7)	30 (11,9)
Augmentation de l'appétit	0 (0)	1 (0,4)	13 (5,1)
<b>Troubles musculosquelettiques</b>			
Douleur osseuse	17 (6,5)	26 (11,8)	19 (7,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Étourdissements	16 (6,1)	12 (4,9)	15 (5,9)
Dépression	14 (5,3)	6 (2,4)	5 (2,0)
Paresthésie	12 (4,6)	15 (6,1)	9 (3,6)
<b>Troubles respiratoires</b>			
Dyspnée	24 (9,2)	27 (11,0)	53 (20,9)
Toux exacerbée	22 (8,4)	18 (7,3)	19 (7,5)
Pharyngite	16 (6,1)	23 (9,3)	15 (5,9)
<b>Troubles de la peau et des annexes cutanées</b>			
Éruption cutanée	15 (5,7)	15 (6,1)	19 (7,5)

**Tableau 6 Nombre et pourcentage de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0004 et 0005\***

<b>Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme</b>	<b>Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)</b>	<b>Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)</b>	<b>Acétate de mégestrol (à 160 mg) n = 253</b>
Transpiration	4 (1,5)	3 (1,2)	16 (6,3)
<b>Troubles génito-urinaires</b>			
Hémorragie vaginale	6 (2,3)	4 (1,6)	13 (5,1)

\* Une patiente peut avoir eu plus d'une manifestation indésirable.

D'autres manifestations indésirables moins fréquentes (de 2 % à 5 %) rapportées par les patientes recevant de l'anastrozole dosé à 1 mg au cours des deux principaux essais cliniques sont énumérées ci-dessous. Ces manifestations indésirables sont énumérées par système ou appareil de l'organisme et en ordre décroissant de fréquence pour chacune des entrées, toutes causes confondues.

**Organisme entier :** Syndrome pseudo-grippal; fièvre; douleur au cou; malaise; lésion accidentelle; infection.

**Troubles cardiovasculaires :** Hypertension; thrombophlébite.

**Troubles hépatiques :** Hausses des taux de gamma-GT, d'AST et d'ALT.

**Troubles hématologiques :** Anémie; leucopénie.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Hausse des taux de phosphatase alcaline; perte de poids.

Les taux sériques moyens de cholestérol total ont augmenté de 0,5 mmol/L chez les patientes recevant de l'anastrozole. On a constaté que les hausses du cholestérol LDL jouaient un rôle dans ces modifications.

**Troubles musculosquelettiques :** Myalgie; arthralgie; fracture pathologique.

**Troubles du système nerveux :** Somnolence; confusion; insomnie; anxiété; nervosité.

**Troubles respiratoires :** Sinusite; bronchite; rhinite.

**Troubles de la peau et des annexes cutanées :** Cheveux clairsemés; prurit.

**Troubles génito-urinaires :** Infection des voies urinaires; douleur mammaire.

L'incidence des groupes de manifestations indésirables suivants, pouvant avoir un lien causal avec un ou les deux traitements en raison de leur pharmacologie, a fait l'objet d'une analyse statistique : gain pondéral, œdème, maladie thromboembolique, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur et sécheresse vaginale. Ces six groupes, et les manifestations indésirables comprises dans ces groupes, ont été définis de façon prospective. Les résultats figurent au tableau 7.

**Tableau 7** Nombre (n) et pourcentage de patientes dans les études 0004 et 0005

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégestrol à 160 mg (n = 253) n (%)
<b>Troubles cardiovasculaires</b>			
Bouffées de chaleur	33(12,6)	29(11,8)	35(13,8)
Maladie thromboembolique	9(3,4)	4(1,6)	12(4,7)
<b>Troubles digestifs</b>			
Troubles gastro-intestinaux	77(29,4)	81(32,9)	54(21,3)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>			
Œdème	19(7,3)	28(11,4)	35(13,8)
Gain pondéral	4(1,5)	10(4,1)	30(11,9)
<b>Troubles génito-urinaires</b>			
Sécheresse vaginale	5(1,9)	3(1,2)	2(0,8)

Davantage de patientes traitées par l'acétate de mégestrol se sont plaintes d'un gain de poids par comparaison aux patientes traitées par l'anastrozole à 1 mg ( $p < 0,0001$ ). Les autres différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Une analyse de l'ampleur des modifications pondérales chez toutes les patientes a également été effectuée. Chez 34 % (87/253) des patientes traitées par l'acétate de mégestrol, le gain pondéral était de l'ordre de 5 % ou plus tandis que chez 11 % (27/253) des patientes de ce groupe, le gain pondéral était de 10 % ou plus. Parmi les patientes traitées par l'anastrozole à 1 mg, 13 % (33/262) ont constaté un gain pondéral de l'ordre de 5 % ou plus et 3 % (6/262) ont connu un gain pondéral de 10 % ou plus. En moyenne, ce gain pondéral de 5 % à 10 % représentait entre 6 et 12 livres.

Aucune des patientes sous anastrozole ou acétate de mégestrol n'a cessé son traitement en raison d'un gain pondéral lié au médicament.

### **Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques**

La collecte systématique des résultats de laboratoire (y compris le cholestérol total) ne faisait pas partie des critères d'évaluation de l'essai clinique. Les valeurs anormales des résultats de laboratoire ont été rapportées comme une manifestation indésirable. Au cours de l'essai clinique, les patientes traitées par l'anastrozole ont été plus nombreuses à présenter un taux de cholestérol sérique élevé que les patientes recevant le tamoxifène (9 % et 3,5 %, respectivement). Dans un autre essai clinique, cependant, qui a été spécifiquement conçu pour évaluer les taux lipidiques chez les patientes recevant de l'anastrozole, aucune différence n'a été observée dans les taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), de cholestérol total et de triglycérides chez les patientes qui avaient pris de l'anastrozole pendant 12 mois, par comparaison aux valeurs

mesurées avant l'instauration du traitement. On a observé une hausse statistiquement significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) chez les patientes qui avaient pris de l'anastrozole pendant 12 mois, par comparaison aux valeurs mesurées avant l'instauration du traitement (voir Essais cliniques, Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation du profil lipidique). D'après les données cliniques, aucune exigence spécifique relativement à la surveillance des taux lipidiques n'est recommandée pendant le traitement par l'anastrozole.

### **Effets indésirables après la commercialisation du produit**

Un cas grave d'hépatite aiguë a été signalé. Bien qu'il ait été impossible d'exclure une hépatotoxicité tardive attribuable à une chimiothérapie antérieure, les données sur la relation temporelle laissent supposer que l'anastrozole pourrait être une cause de cette manifestation. De rares cas d'hépatite toxique ont été rapportés en association avec l'administration d'anastrozole.

Des cas de vascularite cutanée (y compris de purpura rhumatoïde) ont été associés à l'administration d'anastrozole et, selon les rapports, les symptômes sont disparus dans les 10 à 30 jours après l'arrêt du médicament, spontanément ou avec l'aide de traitements additionnels.

Une hypercalcémie grave accompagnée d'un taux sérique élevé d'hormone parathyroïde (PTH) a été rapportée chez une femme de 65 ans recevant de l'anastrozole. Toutes les glandes parathyroïdes ont été jugées normales et l'hypercalcémie ainsi que les taux élevés de PTH se sont résolus dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement par l'anastrozole. Les taux de calcium et de PTH se sont de nouveau élevés dans les 6 semaines suivant la reprise du traitement avec l'anastrozole.

Des cas de paresthésie (douleur, engourdissement et picotement de la peau) et de dysgueusie (perte et altération du goût) ont été associés à l'administration d'anastrozole.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

L'anastrozole inhibe les réactions catalysées *in vitro* par les isoenzymes 1A2, 2C8/9 et 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub>, avec des valeurs de K<sub>i</sub> approximativement 30 fois supérieures aux valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> plasmatique à l'état d'équilibre après une dose quotidienne de 1 mg. L'anastrozole n'inhibe pas les réactions catalysées *in vitro* par les isoenzymes 2A6 ou 2D6 du cytochrome P<sub>450</sub>. L'administration d'une dose unique de 30 mg ou de doses multiples de 10 mg d'anastrozole n'a pas eu d'effet sur la clairance de l'antipyrine ni sur la récupération urinaire des métabolites de l'antipyrine. À la lumière de ces résultats *in vitro* et *in vivo*, il apparaît peu probable que l'administration de 1 mg d'anastrozole se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme des médicaments administrés en concomitance, catalysés par le cytochrome P<sub>450</sub>.

Les essais cliniques sur les interactions cliniques portant sur l'antipyrine, la cimétidine, le tamoxifène et la warfarine indiquent que l'administration concomitante d'anastrozole et d'autres médicaments risque peu d'entraîner des interactions médicamenteuses médiées par le

cytochrome P<sub>450</sub> qui soient cliniquement significatives.

L'examen de la base de données mondiale sur l'innocuité des produits évalués lors d'essais cliniques n'a révélé aucune indication d'interaction d'importance clinique chez les patientes ayant reçu de l'anastrozole en concomitance avec d'autres médicaments d'ordonnance courants.

Les traitements qui contiennent des œstrogènes ne doivent pas être administrés en concomitance avec l'anastrozole, car ils pourraient s'opposer au but qui est d'empêcher la production d'œstrogènes.

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Warfarine**

On a étudié la pharmacocinétique et l'activité anticoagulante de la warfarine (administrée à raison de 25 mg) associée à l'anastrozole (administré à raison de 1 mg/jour) chez des volontaires sains de sexe masculin. Pendant toute la période d'administration de warfarine et de prélèvement d'échantillons, les taux moyens d'anastrozole plasmatique chez ces hommes se situaient à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé qui recevaient la dose d'anastrozole recommandée aux fins cliniques. Dans l'ensemble, aucune donnée n'incite à penser que l'administration d'anastrozole a une incidence clinique pertinente sur la pharmacocinétique ou sur l'activité anticoagulante de la warfarine.

#### **Bisphosphonates**

L'examen de la base de données mondiale du fabricant sur l'innocuité des produits évalués lors d'essais cliniques n'a révélé aucune indication d'interaction d'importance clinique avec les bisphosphonates. Les résultats de l'essai clinique ont montré que l'anastrozole en association avec le risédronate, un bisphosphonate, était bien toléré.

#### **Tamoxifène**

Les effets de l'anastrozole sur la pharmacocinétique du tamoxifène (administré à raison de 20 mg/jour) ont été évalués chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui recevaient déjà du tamoxifène en traitement adjuvant<sup>2</sup>. On n'a pas observé de différence significative entre l'anastrozole et le placebo en ce qui a trait aux effets sur le taux sanguin de tamoxifène (p = 0,919).

L'administration concomitante du tamoxifène et de l'anastrozole n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de tamoxifène ou de N-desméthyltamoxifène; toutefois, elle a réduit les concentrations plasmatiques d'anastrozole de 27 % par rapport à l'administration d'anastrozole seul. Les données sur le traitement d'association par l'anastrozole et le tamoxifène

---

<sup>2</sup> Mylan Pharmaceuticals ULC ne commercialise MYLAN-ANASTROZOLE d'aucune façon et pour aucun usage autre que l'indication décrite dans la section précitée, intitulée « INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ». MYLAN-ANASTROZOLE est indiqué uniquement pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

ont révélé que l'anastrozole n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sanguines de tamoxifène; l'inhibition de la production d'œstrogène concorde avec celle que l'on observe chez des patientes traitées par l'anastrozole seul.

Les résultats de l'essai clinique (suivi médian de 33 mois) semblent indiquer qu'il ne faut pas administrer le tamoxifène en concomitance avec l'anastrozole. L'association ne s'est pas révélée supérieure à l'anastrozole ou au tamoxifène en monothérapie sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité. Il a donc été décidé de mettre fin au volet traitement d'association de l'essai.

**Tableau 8 Interactions médicament-médicament établies ou possibles**

Anastrozole	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Tamoxifène	EC	La concentration de tamoxifène et du métabolite N-desméthyltamoxifène n'a pas été modifiée.  La concentration d'anastrozole a diminué.	Les résultats de l'étude clinique montrent que l'association anastrozole-tamoxifène n'est pas supérieure sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité au tamoxifène en monothérapie.

Légende : EC = étude clinique

### **Interactions médicament-aliment**

On n'a pas établi d'interactions avec des aliments particuliers.

### **Interactions médicament-plante médicinale**

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales. Les traitements à base de plantes médicinales qui contiennent des œstrogènes ne doivent pas être administrés en concomitance avec l'anastrozole, car ils pourraient s'opposer au but qui est d'empêcher la production d'œstrogènes.

### **Effets du médicament sur les tests de laboratoire**

L'anastrozole n'a pas semblé influencer les résultats des tests de laboratoire habituels.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Âge :** Les patientes doivent être ménopausées.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

MYLAN-ANASTROZOLE doit être administré par voie orale à raison de 1 mg une fois par jour.

**Personnes âgées :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées.

**Insuffisance hépatique :** Bien que la clairance orale apparente de l'anastrozole ait été réduite chez les sujets cirrhotiques en raison d'une consommation abusive d'alcool, les concentrations

plasmatiques d'anastrozole sont demeurées à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées dans tous les essais cliniques auprès de patientes sans hépatopathie. Par conséquent, il n'est pas recommandé de modifier la dose dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, bien qu'une surveillance étroite soit préconisée afin de déceler des effets secondaires possibles. L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes devraient être soupesés soigneusement avant l'administration d'anastrozole.

**Insuffisance rénale :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance rénale. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave devraient être soupesés avant l'administration de MYLAN-ANASTROZOLE.

### **Dose oubliée**

Il faut prendre une dose oubliée le plus tôt possible, pourvu qu'il reste au moins 12 heures avant l'heure de la prochaine dose. Il ne faut pas prendre une dose oubliée s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

### **Administration**

MYLAN-ANASTROZOLE doit être avalé avec un liquide.

Il faut essayer de prendre MYLAN-ANASTROZOLE à la même heure chaque jour.

## **SURDOSAGE**

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.
---

L'expérience clinique sur le surdosage accidentel est limitée. Dans des études animales, une toxicité aiguë a été observée à une dose supérieure à 45 mg/kg (équivalent à 2,7 g). Des essais cliniques ont été effectués avec différentes doses d'anastrozole allant jusqu'à 60 mg, administrées en dose unique à des volontaires en bonne santé de sexe masculin, et jusqu'à 10 mg/jour, administrées à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'anastrozole pouvant causer des symptômes menaçant le pronostic vital n'a pas été déterminée.

Il n'y a pas d'antidote spécifique du surdosage, et le traitement doit être symptomatique. Dans la prise en charge d'un surdosage, il faut tenir compte de la possibilité que le sujet ait consommé plusieurs médicaments. Les vomissements peuvent être provoqués si la patiente est consciente. La dialyse peut être utile, car l'anastrozole ne se lie pas fortement aux protéines. Un traitement d'appoint général, incluant la mesure fréquente des signes vitaux et la surveillance étroite de la patiente, est indiqué.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

De nombreux cancers du sein sont dotés des récepteurs œstrogéniques et la croissance de ces tumeurs peut être stimulée par les œstrogènes. Chez les femmes ménopausées, la principale source d'œstrogènes circulants (principalement l'estrone) est la conversion de l'androstèdione sécrétée par la surrénale en estrone sous l'effet de l'aromatase dans les tissus périphériques, tels que les tissus adipeux, suivie de la conversion de l'estrone en estradiol. De nombreux cancers du sein contiennent aussi de l'aromatase; l'importance des œstrogènes d'origine tumorale reste à préciser.

Le traitement du cancer du sein vise entre autres à réduire les concentrations d'œstrogènes au moyen de l'ovariectomie préménopausique et du recours aux antiœstrogènes et aux progestatifs tant avant qu'après la ménopause. Toutes ces interventions ont permis de réduire la masse tumorale ou d'en retarder la croissance chez certaines femmes.

L'anastrozole est un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien puissant et sélectif. Il abaisse notablement les concentrations sériques d'estradiol et n'a aucun effet décelable sur la production surrénalienne de corticostéroïdes ou d'aldostérone.

### **Pharmacodynamique**

L'inhibition de l'activité de l'aromatase dépend surtout de l'anastrozole, la substance mère.

La relation dose-réponse, mesurée au moyen de l'inhibition de la production d'estradiol sérique, a été étudiée chez des femmes ménopausées. Des doses quotidiennes de 1 mg d'anastrozole administrées pendant 14 jours ont entraîné l'inhibition de la production d'estradiol dans une proportion de plus de 80 %. L'inhibition de la production d'estradiol sérique a été maintenue jusqu'à 6 jours après l'arrêt de l'administration quotidienne d'anastrozole dosé à 1 mg.

Dans le cadre d'une étude portant sur 14 femmes ménopausées atteintes de tumeurs mammaires localement avancées (stade T3 ou T4), non inflammatoires et porteuses de récepteurs œstrogéniques positifs, l'anastrozole a entraîné une baisse importante des taux intratumoraux d'œstrogènes. Après l'administration d'anastrozole comme traitement principal par voie générale pendant 15 semaines (avant toute intervention chirurgicale locale et/ou radiothérapie), les taux intratumoraux d'estradiol (E<sub>2</sub>), d'estrone (E<sub>1</sub>) et de sulfate d'estrone (E<sub>1</sub>S) avaient respectivement diminué de 11,1 %, de 16,7 % et de 26,6 % en moyenne par rapport aux taux de départ. De plus, les taux intratumoraux de ces trois substances étaient devenus inférieurs au seuil de détection des analyses chez trois patientes.

La sélectivité de l'anastrozole pour l'enzyme aromatase plutôt que pour d'autres enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> qui contrôlent la synthèse des hormones glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes dans la surrénale a été confirmée. De plus, l'épreuve de stimulation des surrénales par l'ACTH chez des sujets sous anastrozole à des doses allant jusqu'à 10 mg a donné lieu à une réponse normale pour ce qui est de la sécrétion de cortisol et d'aldostérone. Par conséquent, les patientes traitées par l'anastrozole ne nécessitent pas de thérapie substitutive à base de glucocorticoïde ou de minéralocorticoïde.

L'anastrozole n'exerce pas d'activité progestative, androgénique ou œstrogénique directe, pas plus qu'il n'intervient dans la sécrétion de la thyroïdostimuline (TSH).

Étant donné l'action pharmacologique de l'anastrozole, les patientes dont la tumeur est porteuse de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérogène appartiennent à la population la plus susceptible de répondre au traitement par MYLAN-ANASTROZOLE.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** L'absorption de l'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques maximales sont habituellement atteintes dans les 2 heures qui suivent l'administration lorsque la patiente est à jeun. Des études sur le médicament radiomarqué ont montré que l'anastrozole administré par voie orale était bien absorbé dans la grande circulation. La nourriture ralentit la vitesse d'absorption mais pas la quantité globale d'anastrozole absorbée.

**Distribution :** Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole sont linéaires pour la gamme posologique de 1 à 20 mg et ne sont pas modifiées lorsque les doses sont répétées. En accord avec la demi-vie d'élimination plasmatique de 50 heures, les concentrations plasmatiques de l'anastrozole se rapprochent de l'état d'équilibre après 7 jours d'une posologie quotidienne unique et elles sont environ 3 à 4 fois supérieures à celles observées après une dose unique d'anastrozole. La fixation de l'anastrozole aux protéines plasmatiques est d'environ 40 % et ne dépend pas de la concentration, quand cette dernière se situe à l'intérieur d'un certain éventail de concentrations qui comprend les concentrations thérapeutiques.

**Métabolisme :** Le métabolisme de l'anastrozole se produit par N-désalkylation, hydroxylation et glucuroconjugaison. Trois métabolites de l'anastrozole (le métabolite triazolé, un glucuroconjugué de l'hydroxy-anastrozole et un glucuroconjugué de l'anastrozole lui-même) ont été décelés dans l'urine ou le plasma humains. Plusieurs métabolites secondaires (moins de 5 % de la dose radioactive) excrétés dans l'urine n'ont pas été identifiés. Le principal métabolite de l'anastrozole dans la circulation, le métabolite triazolé, est dénué d'activité pharmacologique.

**Élimination :** Les études menées avec l'anastrozole radiomarqué auprès de femmes ménopausées ont révélé que l'élimination du médicament se fait surtout par biotransformation (environ 85 %) et, dans une moindre mesure (environ 11 %), par l'excrétion rénale d'anastrozole inchangé. L'anastrozole est éliminé lentement et sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 50 heures chez les femmes ménopausées.

### **Cas particuliers**

**Personnes âgées :** Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et des volontaires ménopausées. La pharmacocinétique de l'anastrozole était similaire dans les deux groupes et n'était pas influencée par l'âge.

**Race :** Au Japon, on a étudié les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'anastrozole chez des femmes ménopausées en bonne santé. Après l'administration d'anastrozole pendant 16 jours à raison de 1 mg/jour, ces propriétés étaient comparables chez les volontaires japonaises et les volontaires de race blanche; rien ne porte à croire que l'emploi de cet agent dans le traitement du cancer du sein occasionnerait des différences significatives du point de vue clinique entre les patientes japonaises et les patientes de race blanche sur le plan de la réponse thérapeutique.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique de l'anastrozole a été étudiée en présence de cirrhose hépatique stable imputable à une consommation excessive d'alcool. La clairance orale apparente de l'anastrozole était environ 30 % inférieure chez les sujets atteints d'une cirrhose hépatique par comparaison aux sujets témoins dont la fonction hépatique était normale. Cependant, les concentrations plasmatiques d'anastrozole chez les sujets cirrhotiques se situaient à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées chez les sujets normaux pour tous les essais cliniques. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes devraient être soupesés soigneusement avant l'administration de MYLAN-ANASTROZOLE.

**Insuffisance rénale :** Les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale de l'anastrozole diminuait proportionnellement à la clairance de la créatinine et était d'environ 50 % inférieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou 0,5 mL/s/1,73 m<sup>2</sup>) par comparaison aux sujets témoins. La clairance rénale ne constituant pas une voie d'élimination significative, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave devraient être soupesés soigneusement avant l'administration de MYLAN-ANASTROZOLE.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

MYLAN-ANASTROZOLE doit être conservé à la température ambiante (15°C à 30°C).

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION**

Aucunes instructions particulières pour la manipulation ne sont nécessaires.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Formes pharmaceutiques**

MYLAN-ANASTROZOLE est un comprimé de 1 mg, blanc, pelliculé, rond biconvexe et biseauté portant la gravure « M » sur une face du comprimé et « 34 » sur l'autre face.

### **Composition**

En plus de son ingrédient actif, l'anastrozole, chaque comprimé renferme les ingrédients inactifs suivants : hydroxypropylméthylcellulose, alpha-lactose, glycolate d'amidon sodique, et stéarate

de magnésium. L'enrobage par film contient : dioxyde de titane, polydextrose, hydroxypropylméthylcellulose, triacétine et polyéthylèneglycol.

### **Conditionnement**

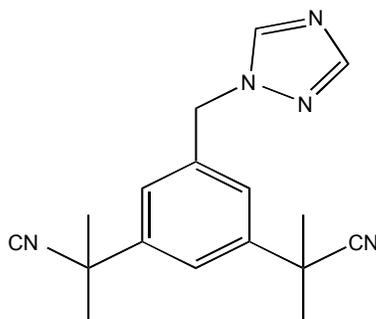
MYLAN-ANASTROZOLE est disponible en flacons de PEHD de 100 comprimés et en cartons contenant 2 plaquettes alvéolées (PVC/Alu) de 15 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<b>Dénomination commune :</b>	Anastrozole
<b>Nom chimique :</b>	2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-phénylène] bis (2-méthylpropionitrile)
<b>Formule moléculaire:</b>	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub>
<b>Masse moléculaire :</b>	293,37 g/mol
<b>Formule développée :</b>	



#### Propriétés physicochimiques :

L'anastrozole se présente sous forme de poudre blanche à blanchâtre dont la solubilité aqueuse modérée (0,5 mg/ mL à 25°C) est indépendante du pH dans la plage physiologique. Il est librement soluble dans le méthanol, l'acétone, l'éthanol et le tétrahydrofurane, et très soluble dans l'acétonitrile. La molécule présente un pH de 5,99 dans une solution aqueuse d'anastrozole à 1%, poids/volume, et un pK de 2,62.

Polymorphisme : Mylan a mené une étude scientifique/de la littérature relative au brevet, qui a démontré que des polymorphes d'anastrozole ont été signalés. Cambridge Major Laboratories, Inc. a effectué la caractérisation de trois lots de validation de la substance médicamenteuse anastrozole, soit par diffraction aux rayons-X, par spectroscopie Raman et par analyse calorimétrique à compensation de puissance. Les résultats indiquent que les lots sont cristallins et que les lots sont de la même forme cristalline ou du même mélange de formes cristallines.

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de bioéquivalence

Une étude croisée, à dose unique, en insu et à répartition aléatoire comprenant deux traitements, deux séquences et deux périodes ayant pour but d'établir la bioéquivalence des comprimés d'anastrozole dosés à 1 mg et fabriqués par Mylan Pharmaceuticals, Inc. pour Genpharm ULC et des comprimés Arimidex<sup>®</sup> dosés à 1 mg et fabriqués par AstraZeneca a été menée auprès de vingt (20) adultes, hommes et femmes (inaptes à procréer), à jeun et en bonne santé, à qui on a administré, par voie orale, une dose unique de 1 mg (1 comprimé x 1 mg).

Un résumé des données de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous.

Anastrozole (1 x 1 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude *	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques % <sup>+</sup>	Intervalle de confiance à 90% <sup>+</sup>
<b>ASC<sub>0-72h</sub></b> <b>(ng*hr/mL)</b>	464,8 472,8 (19,71)	473,3 479,1 (16,16)	98 %	94 % – 102 %
<b>ASC<sub>T</sub></b> <b>(ng*hr/mL)</b>	556,0 568,2 (22,27)	568,8 578,7 (19,05)	98 %	94 % – 102 %
<b>ASC<sub>I</sub></b> <b>(ng*hr/mL)</b>	631,9 654,4 (28,52)	641,5 657,5 (25,64)	99 %	95 % – 103 %
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	15,52 15,78 (19,35)	15,48 15,66 (15,59)	100 %	96 % – 104 %
<b>KEL**</b> <b>(hr<sup>-1</sup>)</b>	0,0190 (27,85)	0,0199 (25,21)		
<b>T<sub>½</sub><sup>€</sup></b> <b>(h)</b>	39,68 (31,42)	37,06 (26,11)		
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup></b> <b>(h)</b>	1,675 (38,77)	1,938 (37,18)		

\* Comprimés d'anastrozole dosés à 1 mg, Genpharm ULC (maintenant Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>†</sup> Comprimés Arimidex<sup>®</sup> dosés à 1 mg, AstraZeneca Canada Inc.

<sup>+</sup> Selon les estimés de la méthode des moindres carrés.

<sup>§</sup> Exprimées en tant que moyenne arithmétique (% CV)

<sup>€</sup> Exprimées en tant que moyenne arithmétique (% CV)

\*\* Exprimées en tant que moyenne arithmétique (% CV)

## Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées<sup>3</sup>

### Aspect démographique et plan de l'étude

Une étude multicentrique, de phase III, randomisée et à double insu a comparé anastrozole seul à tamoxifène seul et à l'association d'anastrozole et de tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées. Cette étude, nommée Anastrozole, Tamoxifène Alone or in Combination), a été menée auprès de 9366 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable. Les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir anastrozole à raison de 1 mg/jour, du tamoxifène à raison de 20 mg/jour ou une association des deux traitements, pendant 5 ans ou jusqu'à ce que la maladie récidive. Toutefois, au moment de l'analyse primaire (à un suivi médian de 33 mois), l'association d'anastrozole et du tamoxifène ne s'est pas révélée supérieure au tamoxifène sur le plan de l'efficacité. Le volet traitement d'association a donc été éliminé de l'étude; il ne restait plus que les 6241 patientes qui avaient été randomisées dans les groupes anastrozole et tamoxifène en monothérapie. Ces patientes seront suivies pendant 10 ans après la randomisation.

Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques initiales des deux groupes de traitement étaient similaires et sont présentées au tableau 9.

**Tableau 9 Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des sujets pour l'essai.**

Caractéristiques démographiques	Aastrozole 1 mg (n = 3125)	Tamoxifen 20 mg (n = 3116)
Âge moyen (années)	64.1	64.1
Zone d'âge (années)	38.1-92.8	32.8-94.9
<45 ans	0.7	0.4
45-60 ans	34.6	35.1
>60 à <70 ans	38.0	37.1
>70 ans	26.7	27.4
Poids moyen (kg)	70.8	71.1
Statut des récepteurs (%)		
Positif <sup>1</sup>	83.8	83.4

<sup>3</sup> Mylan Pharmaceuticals ULC ne commercialise MYLAN-ANASTROZOLE d'aucune façon et pour aucun usage autre que l'indication décrite dans la section précitée, intitulée « INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ». MYLAN-ANASTROZOLE est indiqué uniquement pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

Négatif <sup>2</sup>	7.5	8.0
Autre <sup>3</sup>	8.8	8.6
Autre traitement avant la randomisation (%)		
Mastectomie	47.8	47.3
Traitement conservateur du sein <sup>4</sup>	52.2	52.7
Chirurgie axillaire	95.5	95.7
Radiothérapie	63.4	62.5
Chimiothérapie	22.3	20.8
<u>Tamoxifène en traitement néoadjuvant</u>	<u>1.6</u>	<u>1.6</u>

<sup>1</sup> Comprend les patientes dont la tumeur était à récepteurs oestrogéniques (RE) positifs ou à récepteurs de la progestérone (RP) positifs ou les deux.

<sup>2</sup> Comprend les patientes dont la tumeur était à RE négatifs et à RP négatifs.

<sup>3</sup> Comprend toutes les autres patientes de statut inconnu quant aux récepteurs.

<sup>4</sup> Parmi les patientes ayant reçu un traitement conservateur du sein, la radiothérapie a été administrée à 95,0 % des patientes du groupe sous anastrozole et à 94,1 % des patientes du groupe sous tamoxifène.

n = Nombre de patientes assignées de façon aléatoire au traitement.

Dans l'analyse primaire de la survie après une période médiane de traitement de 68 mois, Anastrozole à 1 mg ne s'est pas montré supérieur au tamoxifène à 20 mg sur le plan de la survie. La survie globale était comparable dans les deux groupes de traitement de l'étude, et ce, tant dans la population selon l'intention de traiter (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,85 à 1,12; p = 0,71) que dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,83 à 1,14; p = 0,73). Après un suivi médian de 100 mois, la survie globale était toujours comparable dans les deux groupes de traitement de l'étude, et ce, tant dans la population selon l'intention de traiter (RRI : 1,00; IC à 95 % : 0,89 à 1,12; p = 0,99) que dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,97; IC à 95 % : 0,86 à 1,11; p = 0,68).

Dans l'ensemble, un nombre comparable de décès se sont produits dans le groupe sous tamoxifène et dans le groupe sous anastrozole, quoique le nombre de décès suivant la récurrence du cancer du sein ait été plus faible dans le groupe sous anastrozole (RRI : 0,91; A = 11,2 %, T = 12,3 %). Toutefois, le nombre de décès attribuables à des causes autres que le cancer du sein était supérieur parmi les patientes sous anastrozole, mais le nombre de décès liés au cancer du sein était moindre chez ces dernières. La différence du nombre de décès non attribuables au cancer du sein avant récurrence dans la population selon l'intention de traiter entre les deux groupes de traitement était faible (différence absolue de 1,1 %; A = 8,9 %, T = 7,8 %). Le déséquilibre le plus flagrant se situe parmi les décès attribuables à des cancers secondaires (A = 2,8 %, T = 2,1 %), en particulier le cancer du poumon et le cancer colorectal, par comparaison au tamoxifène.

La fréquence des cancers des ovaires et de l'endomètre, ainsi que des mélanomes, a été plus faible dans le groupe sous anastrozole que dans le groupe sous tamoxifène (voir le tableau 10).

**Tableau 10 Fréquence des nouveaux cancers primitifs avant la récurrence dans chacun des groupes de traitement (pendant ou après le traitement)**

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART (traduction)	Nombre (%) de patients			
	Analyse mise à jour en 2007 (données se terminant le 31 mars 2007)			
	Anastrozole à 1 mg (n=3092)		Tamoxifène à 20 mg (n=3094)	
Peau – autre que mélanome <sup>a, b</sup>	94	(3,0)	100	(3,2)
Cancer du sein controlatéral <sup>c</sup>	62	(2,0)	87	(2,8)
Cancer colorectal	56	(1,8)	36	(1,2)
Poumon	42	(1,4)	24	(0,8)
Ovaire	12	(0,4)	26	(0,8)
Tête et cou	12	(0,4)	5	(0,2)
Rein	11	(0,4)	6	(0,2)
Lymphome (non hodgkinien)	10	(0,3)	8	(0,3)
Estomac <sup>d</sup>	10	(0,3)	6	(0,2)
Mélanome	8	(0,3)	18	(0,6)
Leucémie	7	(0,2)	9	(0,3)
Vessie	6	(0,2)	9	(0,3)
Cerveau	4	(0,1)	6	(0,2)
Endomètre <sup>a</sup>	4	(0,1)	23	(0,7)
Col de l'utérus <sup>a</sup>	2	(0,1)	5	(0,2)
Pancréas	2	(0,1)	6	(0,2)
Autre	34	(1,1)	21	(0,7)
<b>TOTAL</b>	<b>351</b>	<b>(11,4)</b>	<b>365</b>	<b>(11,8)</b>

<sup>a</sup> En plus des nouveaux cancers primitifs répertoriés ci-dessus, les nouveaux cancers primitifs suivants ont été signalés comme manifestations indésirables graves : 4 cancers de la peau et 1 cancer de l'endomètre dans le groupe sous anastrozole à 1 mg et 8 cancers de la peau, 1 cancer du col de l'utérus et 1 cancer de l'endomètre dans le groupe sous tamoxifène à 20 mg.

<sup>b</sup> Les valeurs totales comprennent 2 patientes dans le groupe sous anastrozole à 1 mg et 1 patiente dans le groupe sous tamoxifène à 20 mg ayant présenté un nouveau cancer primitif de la peau qui a été classé dans la catégorie cancer de la peau (non hodgkinien).

<sup>c</sup> Exclut tout nouveau cancer primitif du sein (controlatéral) survenant après une récurrence.

<sup>d</sup> Les valeurs totales comprennent 2 patientes dans le groupe sous anastrozole à 1 mg ayant présenté un nouveau cancer primitif de l'estomac qui a été classé dans la catégorie cancer de l'estomac.

COSTART = Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.

n = Nombre de patientes ayant reçu le traitement.

Les décès (pendant et après le traitement à l'étude) attribuables à des événements cardiovasculaires ischémiques (A = 1,3 %, T = 1,2 %) ou à d'autres événements cardiovasculaires (A = 0,9 %, T = 0,9 %) se sont produits à une fréquence semblable dans les deux groupes de traitement.

### **Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation de la densité osseuse**<sup>4</sup>

Dans une étude de phases III/IV, 234 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez qui un traitement par l'anastrozole était prévu ont été stratifiées en fonction de leur niveau de risque, c'est-à-dire faible (score T  $\geq$  -1,0 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité), modéré (score T < -1,0 à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, à condition que le score T soit  $\geq$  -2,0 à la colonne lombaire et dans l'ensemble de la hanche, sans antécédents personnels de fracture par fragilité) ou élevé (score T < -2,0 à la colonne lombaire ou dans l'ensemble de la hanche, ou antécédents personnels de fracture par fragilité). Toutes les patientes ont reçu de la vitamine D et du calcium. Les patientes du groupe à risque faible ont reçu de l'anastrozole seul, celles du groupe à risque modéré ont reçu de l'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) ou de l'anastrozole et un placebo, et celles du groupe à risque élevé ont reçu de l'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate). La principale variable évaluée dans l'étude était la variation, par rapport aux valeurs initiales, de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (L1-L4) après 12 mois de traitement. Les variables secondaires étaient les variations de la DMO de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois, ainsi que la variation de la DMO de la colonne lombaire après 24 mois.

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un risque élevé de fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole et le risédronate a été associé à une hausse statistiquement significative, par rapport aux valeurs initiales, de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois (variation estimée en pourcentage de 3,36 %; IC à 95 % : 2,05, 4,69; p < 0,0001) et après 24 mois (variation estimée en pourcentage de 3,02 %; IC à 95 % : 1,40, 4,67; p = 0,0006).

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un risque modéré de fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole et le risédronate a entraîné une hausse statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois, par comparaison au traitement par l'anastrozole administré avec un placebo (variation estimée en pourcentage de 1,20 % versus -1,22 %; rapport entre les traitements de 1,02; IC à 95 % : 1,01, 1,04; p < 0,0001), et après 24 mois (variation estimée en pourcentage de 2,24 % versus -1,76 %; rapport entre les traitements de 1,04; IC à 95 % : 1,02, 1,06; p < 0,0001).

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un faible risque de fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole en monothérapie n'a été associé à aucune variation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois

---

<sup>4</sup> Mylan Pharmaceuticals ULC ne commercialise MYLAN-ANASTROZOLE d'aucune façon et pour aucun usage autre que l'indication décrite dans la section précitée, intitulée « INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ». MYLAN-ANASTROZOLE est indiqué uniquement pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

(variation estimée en pourcentage de -0,62 %; IC à 95 % : -1,93, 0,71;  $p = 0,3511$ ). La variation de la DMO de la colonne lombaire après 24 mois était toutefois statistiquement significative (variation estimée en pourcentage de -2,07 %; IC à 95 % : -3,60, -0,53;  $p = 0,0109$ ).

**Tableau11 Analyse de la DMO de la colonne lombaire (g/cm<sup>2</sup>) après 12 et 24 mois dans les groupes à risque élevé, modéré et faible (PAP)**

**Groupe à risque élevé : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales  
Anastrozole + risédronate**

N <sup>a</sup>	MG au départ (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	Variation estimée en pourcentage <sup>b</sup> (IC à 95 %)	Effet du temps <sup>c</sup> (IC à 95 %)	Valeur p
<b>12 mois</b>					
36	0,84	0,87	3,36 (2,05, 4,69)	1,03 (1,02,1,05)	< 0,0001
<b>24 mois</b>					
33	0,83	0,86	3,02 (1,40, 4,67)	1,03 (1,01,1,05)	0,0006

**Groupe à risque modéré : comparaison entre les traitements randomisés**

	N <sup>a</sup>	MG au départ (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	Variation estimée en pourcentage <sup>b,d</sup> (IC à 95 %)	MGMC <sup>d</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Rapport entre les traitements <sup>c</sup> (IC à 95 %)	Valeur p <sup>d</sup>
<b>12 mois</b>							
Anastrozole + Placebo	65	0,98	0,97	-1,22 (-2,19, -0,24)	0,99		
Anastrozole + Risédronate	73	0,98	1,00	1,20 (0,22, 2,19)	1,01	1,02 (1,01, 1,04)	< 0,0001
<b>24 mois</b>							
Anastrozole + Placebo	54	0,96	0,95	-1,76 (-3,25, -0,25)	0,98		
Anastrozole + Risédronate	60	0,98	1,00	2,24 (0,73, 3,76)	1,02	1,04 (1,02, 1,06)	< 0,0001

**Groupe à faible risque : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales  
Anastrozole en monothérapie**

N <sup>a</sup>	MG au départ (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	Variation estimée en pourcentage <sup>b</sup> (IC à 95 %)	Effet du temps <sup>c</sup> (IC à 95 %)	Valeur p
<b>12 mois</b>					
35	1,15	1,14	-0,62 (-1,93, 0,71)	0,99 (0,98, 1,01)	0,3511
<b>24 mois</b>					
26	1,15	1,12	-2,07 (-3,60, 0,53)	0,98 (0,96, 0,99)	0,0109

<sup>a</sup> Patients dont les mesures ont été prises au début de l'étude et à la visite prévue à 12 mois.

<sup>b</sup> 100\*((effet du temps)-1).

<sup>c</sup> Rapport valeur mesurée après le début du traitement/valeur initiale.

<sup>d</sup> Analyse de covariance.

<sup>e</sup> Anastrozole+risédronate/anastrozole+placebo.

DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance; MGMC = moyenne géométrique selon la méthode des moindres carrés; MG = moyenne géométrique; PAP = population soumise à l'analyse primaire.

En résumé, les analyses principales effectuées après 12 et 24 mois ont montré que la santé des os (évaluée par la densité minérale osseuse et les marqueurs de la formation et de la résorption osseuses) avait été adéquatement préservée avec la prise d'anastrozole en association avec un bisphosphonate (risédronate) chez les patientes qui présentaient déjà un risque modéré ou élevé de fracture par fragilité. Ces résultats sont confirmés par l'analyse des variables secondaires de l'efficacité, dont la variation de la DMO de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois, par rapport aux valeurs initiales (voir le tableau 10). En outre, aucune variation de la DMO de la colonne lombaire n'a été observée dans le groupe à faible risque après 12 mois de traitement avec l'anastrozole seul, conjointement avec la prise de vitamine D et de calcium, mais une différence a été observée après 24 mois de traitement. Aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été notée après 12 et 24 mois dans le groupe à faible risque.

Cette étude fournit la preuve que, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce pour qui un traitement par anastrozole est prévu, la densité osseuse doit être prise en charge conformément aux lignes directrices de traitement en vigueur chez les femmes ménopausées présentant le même niveau de risque de fracture par fragilité.

**Tableau 12 Analyse de la DMO (g/cm<sup>2</sup>) de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois dans les groupes à risque élevé, modéré et faible (PAP)**

<b>Groupe à risque élevé : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales</b>							
<b>Anastrozole + risédronate</b>							
N <sup>a</sup>	MG au départ (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	Variation estimée en pourcentage <sup>b</sup> (IC à 95 %)		Effet du temps <sup>c</sup> (IC à 95 %)	Valeur p	
<b>12 mois</b>							
37	0,79	0,81	1,53 (0,37, 2,71)		1,02 (1,00, 1,03)	0,0112	
<b>24 mois</b>							
33	0,80	0,81	1,96 (0,49, 3,44)		1,02 (1,00, 1,03)	0,0104	
<b>Groupe à risque modéré : comparaison entre les traitements randomisés</b>							
N <sup>a</sup>	MG au départ (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	Variation estimée en pourcentage <sup>b,d</sup> (IC à 95 %)		MGMC <sup>d</sup> (g/cm <sup>2</sup> )	Rapport entre les traitements <sup>e</sup> (IC à 95 %)	Valeur p <sup>d</sup>
<b>12 mois</b>							
Anastrozole + Placebo	65	0,87	0,87	-0,44 (-1,17, 0,31)	1,00		
Anastrozole + Risédronate	73	0,89	0,90	0,86 (0,12, 1,61)	1,01	1,01 (1,00, 1,02)	0,0023
<b>24 mois</b>							
Anastrozole + Placebo	54	0,87	0,86	-1,12 (-2,14, -0,10)	0,99		
Anastrozole + Risédronate	60	0,90	0,92	1,81 (0,78, 2,86)	1,02	1,03 (1,02, 1,04)	< 0,0001
<b>Groupe à faible risque : analyse des variations par rapport aux valeurs initiales</b>							
<b>Anastrozole en monothérapie</b>							
N <sup>a</sup>	MG au départ (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	Variation estimée en pourcentage <sup>b</sup> (IC à 95 %)		Effet du temps <sup>c</sup> (IC à 95 %)	Valeur p	
<b>12 mois</b>							
35	1,00	1,01	-0,35 (-1,37, 0,68)		1,00 (0,99, 1,01)	0,4918	
<b>24 mois</b>							
26	1,01	1,00	-0,44 (-2,10, 1,26)		1,00 (0,98, 1,01)	0,5988	

<sup>a</sup> Patients dont les mesures ont été prises au début de l'étude et à la visite prévue à 12 mois.

<sup>b</sup> 100\*((effet du temps)-1).

<sup>c</sup> Rapport valeur mesurée après le début du traitement/valeur initiale.

<sup>d</sup> Analyse de covariance.

<sup>e</sup> Anastrozole+risédronate/anastrozole+placebo.

DMO = densité minérale osseuse; IC = intervalle de confiance; MGMC = moyenne géométrique selon la méthode des moindres carrés; MG = moyenne géométrique; PAP = population incluse dans l'analyse primaire.

## **Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation du profil lipidique<sup>5</sup>**

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui ont participé à l'essai et qui ont reçu uniquement de l'anastrozole (population soumise à l'analyse primaire), aucune variation statistiquement significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) n'a été observée entre les valeurs initiales et celles mesurées après 12 mois (variation moyenne en pourcentage de -2,25 % (IC à 95 % : -7,64, 3,13; valeur p : 0,2859), une hausse statistiquement significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) a été notée entre les valeurs initiales et celles mesurées après 12 mois (variation moyenne en pourcentage de 6,85 % (IC à 95 % : 2,79, 10,91; valeur p : 0,0016) et aucune variation statistiquement significative n'a été relevée dans les taux de cholestérol total et de triglycérides (voir le tableau 11).

En outre, aucune variation statistiquement significative n'a été notée entre les valeurs initiales et celles mesurées après 12 mois pour ce qui est des taux de C-LDL (variation moyenne en pourcentage de -2,91 % [IC à 95 % : -7,20, 1,38; valeur p : 0,0770]), de C-HDL (variation moyenne en pourcentage de 4,00 % [IC à 95 % : 0,21, 7,79; valeur p : 0,1070]), de cholestérol total et de triglycérides chez les patientes qui ont reçu de l'anastrozole en association avec un bisphosphonate, le risédronate (population soumise à l'analyse secondaire).

Le ratio CT/C-HDL moyen avait diminué après 12 mois, par comparaison aux valeurs initiales, dans les deux populations où le profil lipidique a été évalué. Dans la population soumise à l'analyse primaire, le ratio CT/C-HDL a diminué, passant d'une valeur moyenne de 3,30 (ÉT = 0,82) au départ à 3,11 (ÉT = 0,86) après 12 mois, alors qu'il est passé d'une valeur moyenne de 3,48 (ÉT = 0,90) au départ à 3,28 (ÉT = 0,85) après 12 mois dans la population soumise à l'analyse secondaire.

---

<sup>5</sup> Mylan Pharmaceuticals ULC ne commercialise MYLAN-ANASTROZOLE d'aucune façon et pour aucun usage autre que l'indication décrite dans la section précitée, intitulée « INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE ». MYLAN-ANASTROZOLE est indiqué uniquement pour l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

**Tableau 13**      **Résumé des variations du profil lipidique (C-LDL, C-HDL, cholestérol total et triglycérides sériques [mmol/L]) après 12 mois, par rapport aux valeurs initiales**

	Population recevant l'anastrozole à 1 mg  (PAPPL) (n = 66)	Population recevant l'anastrozole à 1 mg + le risédronate à 35 mg  (PASPL) (n = 65)
<b>C-LDL</b>		
Na	54	59
Moyenne (au départ)	2,97	2,99
Moyenne (12 mois)	2,88	2,89
Différence entre les valeurs moyennes	-0,09	-0,11
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	-2,25 (-7,64, 3,13)	-2,9 1 (-7,20, 1,38)
Valeur p <sup>b</sup>	0,2859	0,0770
<b>C-HDL</b>		
Na	54	60
Moyenne (au départ)	1,68	1,62
Moyenne (12 mois)	1,79	1,67
Différence entre les valeurs moyennes	0,11	0,05
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	6,85 (2,79,10,91)	4,00 (0,21, 7,79)
Valeur p <sup>b</sup>	0,0016	0,1070
<b>Cholestérol total (CT)</b>		
Na	54	60
Moyenne (au départ)	5,25	5,24
Moyenne (12 mois)	5,27	5,19
Différence entre les valeurs moyennes	0,02	-0,05
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	0,76 (-3,08, 4,60)	-0,44 (-3,27, 2,39)
Valeur p <sup>b</sup>	0,8647	0,4840
<b>Triglycérides sériques</b>		
Na	54	60
Moyenne (au départ)	1,31	1,40
Moyenne (12 mois)	1,31	1,50

**Tableau 14**      **Résumé des variations du profil lipidique (C-LDL, C-HDL, cholestérol total et triglycérides sériques [mmol/L]) après 12 mois, par rapport aux valeurs initiales**

	Population recevant l'anastrozole à 1 mg  (PAPPL) (n = 66)	Population recevant l'anastrozole à 1 mg + le risédronate à 35 mg  (PASPL) (n = 65)
Différence entre les valeurs	0,00	0,11
Variation moyenne en % (IC à 95 %)	-0,60 (-7,15, 5,94)	7,03 (-5,02, 19,09)
Valeur p <sup>b</sup>	0,9881	0,4313

<sup>a</sup> Patients dont les mesures ont été prises au début de l'étude et après 6 ou 12 mois.

<sup>b</sup> Test t pour séries appariées pour la comparaison des valeurs moyennes au départ et après 12 mois.

IC = intervalle de confiance; C-LDL = cholestérol des lipoprotéines de faible densité; PAPPL : population soumise à l'analyse primaire du profil lipidique; PASPL = population soumise à l'analyse secondaire du profil lipidique. Les valeurs du C-LDL, du C-HDL, du CT, des triglycérides et du ratio CT/C-HDL ont été évaluées indépendamment de la stratification chez les patientes dont le taux de cholestérol n'était pas élevé au départ, conformément aux critères de l'ATP III [Adult Treatment Panel] du NCEP.

Le traitement par l'anastrozole seul ou en association avec le risédronate, pendant 12 mois, a eu un effet neutre sur le profil lipidique. Par conséquent, aucune exigence spécifique quant à la surveillance du profil lipidique n'est recommandée pendant le traitement par l'anastrozole.

### **Traitement du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée**

L'anastrozole a fait l'objet de deux essais contrôlés, à double insu et de conception semblable (essai 0030, mené en Amérique du Nord, et essai 0027, mené surtout en Europe), auxquels ont participé 1 021 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Les patientes admissibles ont été randomisées pour recevoir une seule dose quotidienne de 1 mg d'anastrozole ou de 20 mg de tamoxifène. Ces essais étaient conçus de façon à permettre le regroupement des données obtenues.

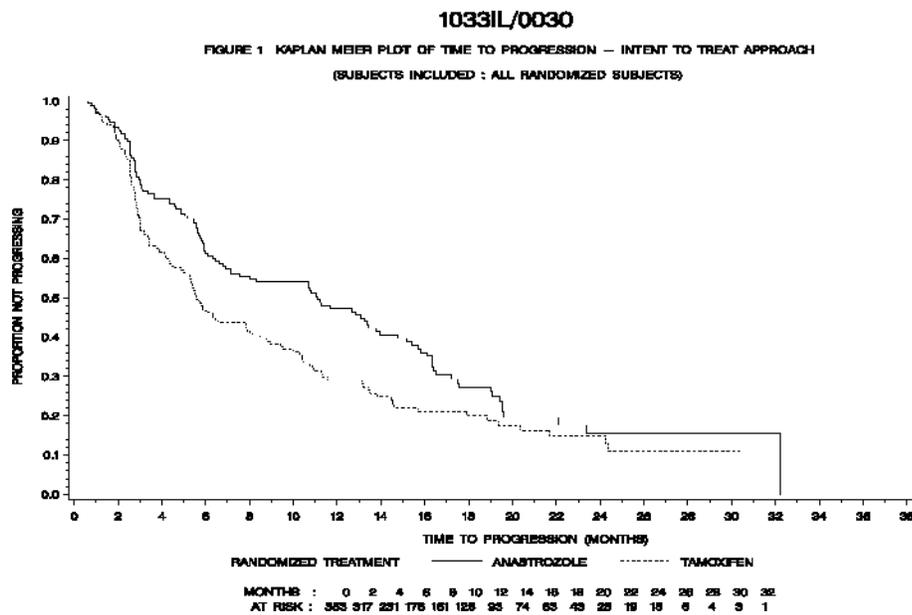
Les données démographiques et les autres caractéristiques de départ étaient semblables dans les deux groupes de traitement. Toutefois, il y avait des différences entre les deux essais quant au statut des récepteurs hormonaux. Dans l'essai 0030, la présence de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone avait été établie chez 88,3 % des patientes traitées par l'anastrozole et 89,0 % des patientes traitées par le tamoxifène contre 45,3 % et 43,9 % respectivement dans l'essai 0027.

L'anastrozole s'est révélé au moins aussi efficace que le tamoxifène en ce qui a trait aux principaux paramètres d'évaluation (délai avant progression et taux de réponse objective). D'après les résultats d'une analyse non prévue dans le protocole de l'essai 0030, l'emploi de l'anastrozole s'est traduit par un délai avant progression significativement ( $p = 0,005$ ) plus long que celui du tamoxifène (11,1 et 5,6 mois respectivement; voir la figure 2a). Dans l'essai 0027, l'anastrozole s'est révélé au moins aussi efficace que le tamoxifène quant au délai avant

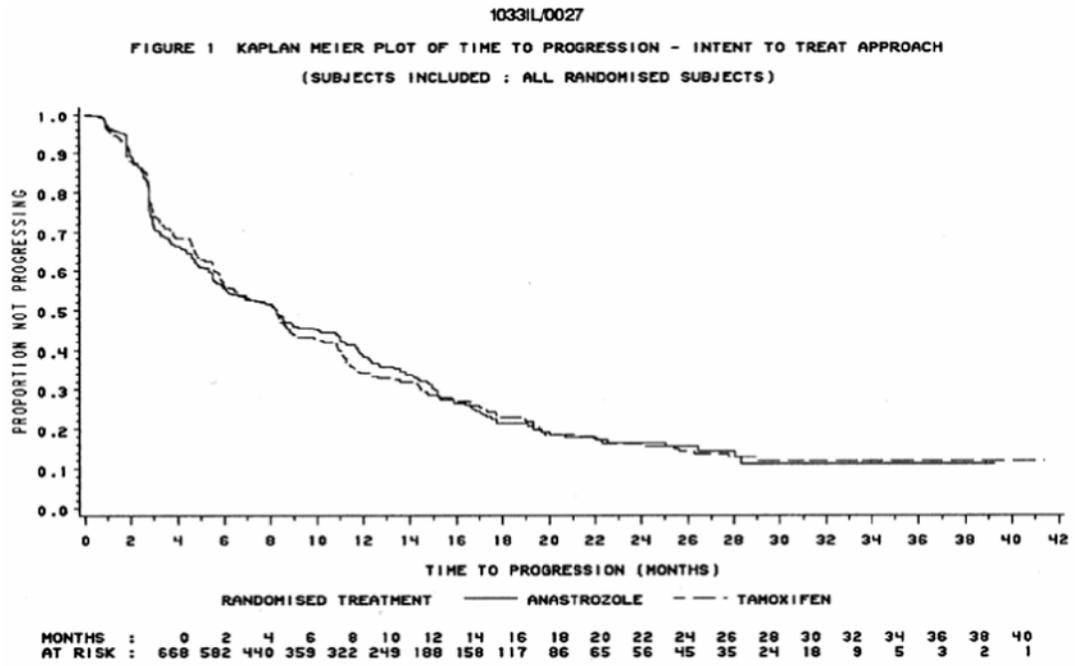
progression (8,2 et 8,3 mois respectivement; voir la figure 2b) et au taux de réponse objective. Le regroupement des données de ces deux essais indique que l'anastrozole est numériquement supérieur au tamoxifène en ce qui a trait au délai avant progression (8,5 et 7,0 mois respectivement; voir la figure 2c). L'analyse rétrospective des données de l'essai 0027 a permis de constater que l'anastrozole a été associé à un délai médian avant progression plus long que celui observé avec le tamoxifène (271 et 237 jours respectivement) dans les cas de cancer du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone (voir la figure 2d). De plus, l'analyse des données regroupées des deux essais a indiqué que le délai médian avant progression s'élevait à 10,7 mois dans les cas de cancer à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone traités par l'anastrozole et à 6,4 mois dans les cas traités par le tamoxifène (test bilatéral;  $p = 0,022$ , analyse rétrospective). Les résultats des analyses des sous-groupes appuient les conclusions de l'essai 0030 selon lesquelles l'anastrozole est numériquement supérieur au tamoxifène dans les cancers du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone. Qui plus est, ces analyses démontrent que les patientes dont la tumeur est porteuse de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone appartiennent à la population la plus susceptible de répondre au traitement par l'anastrozole.

**Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier du délai avant progression du cancer (population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter); a) Essai 0030, toutes les participantes; b) Essai 0027, toutes les participantes; c) Données regroupées des essais 0030 et 0027; d) Essai 0027, porteuses de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone seulement.**

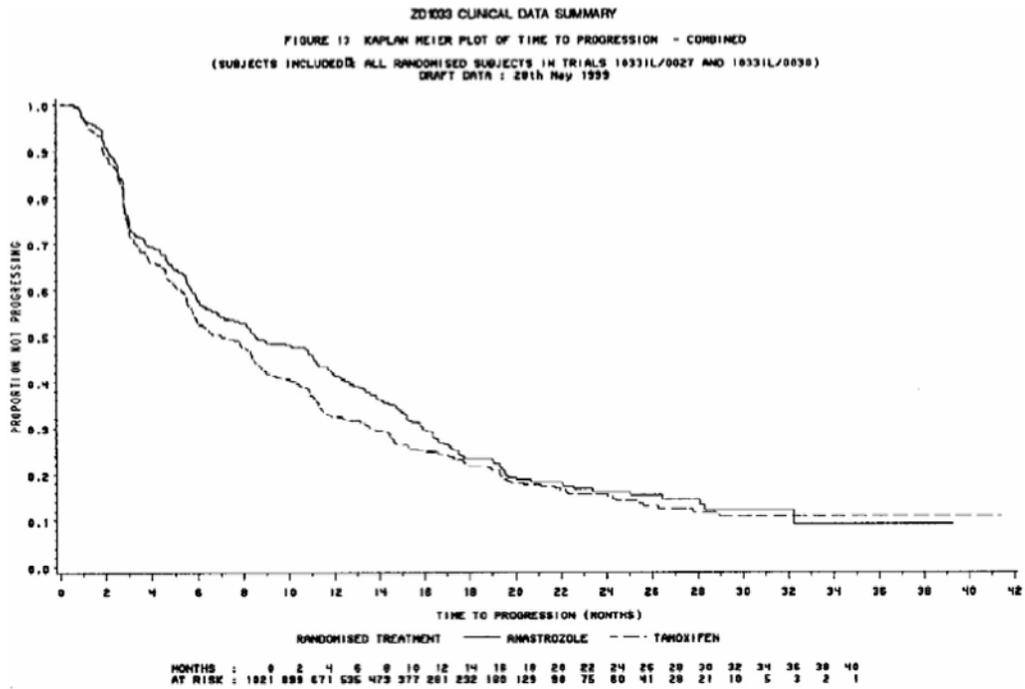
a)



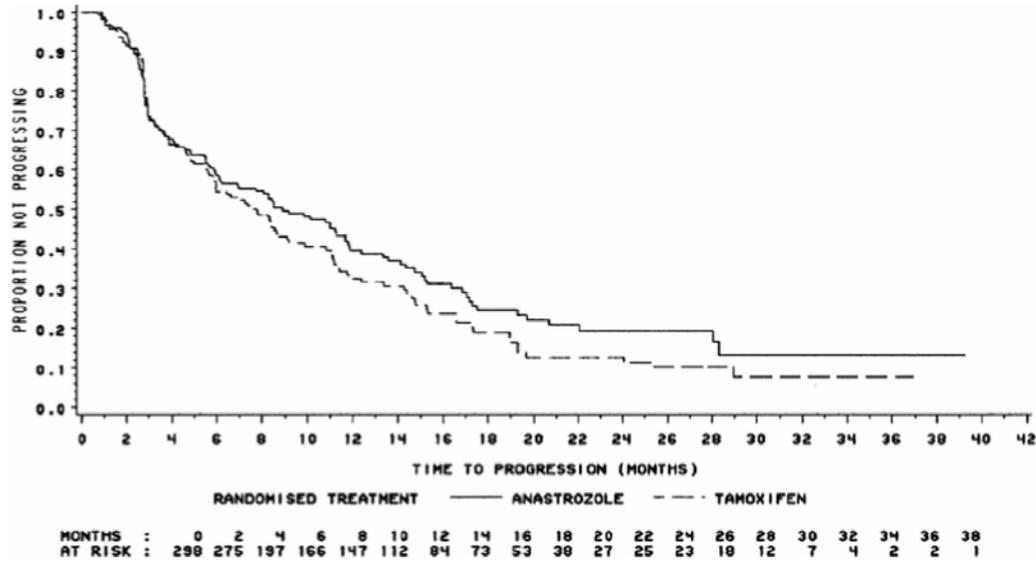
b)



c)



d)



Les résultats relatifs aux paramètres secondaires (délai avant l'échec du traitement, durée de la réponse et durée des bienfaits cliniques) appuient les résultats relatifs aux principaux paramètres d'efficacité. Le nombre de patientes qui ont obtenu des bienfaits cliniques (meilleure réponse objective, complète ou partielle, ou stabilisation de la maladie durant au moins 24 semaines) figure au tableau 15.

**Tableau 15** Analyse des paramètres secondaires des essais 0030, 0027 et données regroupées des deux essais combinés

Bienfait clinique	Nombre de patientes (%)					
	Essai 0030		Essai 0027		Données regroupées	
	Anastrozole à 1 mg (n = 171)	Tamoxifène à 20 mg (n = 182)	Anastrozole à 1 mg (n = 340)	Tamoxifène à 20 mg (n = 328)	Anastrozole à 1 mg (n = 511)	Tamoxifène à 20 mg (n = 510)
Réponse complète	5 (2,9)	5 (2,7)	19 (5,6)	16 (4,9)	24 (4,7)	21 (4,1)
Réponse partielle	31 (18,1)	26 (14,3)	93 (27,4)	91 (27,7)	124 (24,3)	117 (22,9)
Stabilisation de la maladie pendant $\geq$ 24 semaines	65 (38,0)	52 (28,6)	79 (23,2)	75 (22,9)	144 (28,2)	127 (24,9)
Bienfait clinique total	101 (59,1)*	83 (45,6)*	191 (56,2)	182 (55,5)	292 (57,1)	265 (52,0)

\* test bilatéral p = 0,0098, analyse rétrospective

Quand l'analyse des données a été effectuée, le nombre de décès dans les groupes traités dans le cadre des deux essais était trop faible pour permettre l'établissement d'une différence de survie globale.

### **Traitement du cancer du sein avancé ayant évolué après l'emploi de tamoxifène chez la femme ménopausée**

L'anastrozole a fait l'objet de deux essais cliniques bien contrôlés (0004, une étude nord-américaine; 0005, une étude menée surtout en Europe) auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé dont la maladie a évolué après la prise de tamoxifène. Chez la plupart des patientes, les tumeurs présentaient des récepteurs des œstrogènes positifs; chez une minorité des patientes, le statut des récepteurs des œstrogènes était négatif ou inconnu. Les patientes admissibles à l'essai ont été randomisées pour recevoir soit une dose quotidienne unique de 1 mg ou de 10 mg d'anastrozole, soit quatre doses par jour d'acétate de mégésterol à 40 mg. Il s'agissait d'études à double insu pour ce qui est de l'anastrozole. Environ le tiers des patientes de chacun des groupes thérapeutiques des deux études ont obtenu soit une réponse objective, soit une stabilisation de leur maladie pendant plus de 24 semaines. Les risques relatifs pour le délai avant progression et les risques relatifs approchés pour les taux de réponse ont été calculés pour les études groupées et se sont révélés similaires. Après l'analyse des données obtenues après un suivi suffisamment long et portant sur 473 des 764 participantes randomisées, les risques relatifs pour la survie ont mis en évidence un prolongement significatif de la survie dans le groupe sous l'anastrozole à 1 mg par rapport au groupe sous hormonothérapie par acétate de mégésterol.

**Tableau 16 Analyse du délai avant le décès chez les patientes des essais 0004 et 0005 combinés**

Délai avant le décès	Traitement étudié			Risques relatifs* (IC à 97,5 %) et valeurs p <sup>#</sup>	
	Anastrozole à 1 mg	Anastrozole à 10 mg	AM	Anastrozole à 1 mg vs AM	Anastrozole à 10 mg vs AM
Nombre de patientes décédées (%)	151 sur 263 (57,4)	151 sur 248 (60,9)	171 sur 253 (67,6)		
Taux de survie à 2 ans	56,1 %	54,6 %	46,3 %		
Délai médian avant le décès (mois)	26,7	25,5	22,5	0,78 (0,6040 à 0,9996) p=0,0248 <sup>+</sup>	0,83 (0,6452 à 1,0662) p=0,0951 <sup>+</sup>

\* Des risques relatifs exprimés en hazard ratio (HR) supérieurs à 1,00 ont indiqué que le premier traitement est associé à un délai avant le décès plus court que le second traitement.

# La valeur p critique pour la signification statistique est de 0,025.

+ Calculé à partir du modèle de régression de Cox.

IC : Intervalle de confiance.

AM : Acétate de mégésterol.

Les patientes présentant une tumeur dont les récepteurs des œstrogènes étaient négatifs ont rarement répondu au traitement par l'anastrozole, mais ce groupe ne comptait pas assez de patientes pour que l'analyse soit significative.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### *Pharmacodynamique*

*In vitro* : L'anastrozole a inhibé l'aromatase placentaire humaine avec une  $CI_{50}$  (concentration inhibant 50 % de l'activité enzymatique) de 15 nM ; les valeurs  $K_i$  n'ont pu être calculées. Il s'agit par conséquent d'un inhibiteur de l'aromatase fondamentalement puissant.

*In vivo* : Chez le rat, l'aromatase n'est pas présente dans le tissu adipeux périphérique mais est confinée aux ovaires et à l'encéphale, de sorte que l'inhibition chronique de l'aromatase chez les animaux de cette espèce conduit invariablement à des modifications ovariennes compensatoires marquées. Deux évaluations de l'activité inhibitrice de l'aromatase chez le rat ont par conséquent été effectuées dans des circonstances où la rétro-inhibition oophoro-hypothalamo-hypophysaire était réduite au minimum, c'est-à-dire une inhibition (dose unique) aiguë de l'ovulation chez les rates adultes, et l'inhibition de l'hypertrophie utérine chez des rates sexuellement immatures ayant reçu de l'androstènedione exogène. L'anastrozole a régulièrement inhibé l'ovulation à la dose de 0,1 mg/kg. À cet égard, il était comparable au fadrozole et 200 fois plus puissant que l'aminoglutéthimide, et il s'est opposé à la réponse utéro-trophique à l'androstènedione exogène à la même dose (administrée quotidiennement pendant 3 jours).

Comme c'est le cas chez l'humain, l'aromatase est présente dans les tissus périphériques du macaque, mâle et femelle, de sorte que le macaque mâle nous permet d'évaluer l'activité inhibitrice chronique de l'aromatase dans des circonstances totalement analogues à l'homme et comparables à la femme ménopausée. La mesure des concentrations plasmatiques d'estradiol chez des macaques à queue de cochon mâles à la suite de doses croissantes, administrées pendant des périodes de 7 jours, a révélé que l'anastrozole atteignait un niveau maximal d'inhibition à la dose de 0,1 mg/kg deux fois par jour et, une fois encore, que son activité était comparable à celle du fadrozole.

#### *Pharmacocinétique*

Bien que des effets dépendant de l'espèce et du sexe soient observés dans la pharmacocinétique de l'anastrozole, ce médicament est rapidement et complètement absorbé chez toutes les espèces étudiées. La demi-vie d'élimination de l'anastrozole est plus longue chez l'humain (environ 50 heures) que chez l'animal et elle est indépendante de la dose de MYLAN-ANASTROZOLE. Après l'administration d'une dose unique de 1 mg/kg d'anastrozole, la demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures pour le chien, 9 heures pour la chienne, 7 heures pour la rate et 2 heures pour le rat. Comme on pouvait s'y attendre en raison de la demi-vie d'élimination et de la posologie quotidienne unique de l'anastrozole, on a observé une accumulation de l'ordre de 3 à 4

fois la dose chez les patientes, tandis que le modèle d'accumulation de l'anastrozole chez le rat et le chien varie en fonction du temps et de la dose aux doses supérieures à 5 mg/kg/jour chez le rat et à 3 mg/kg/jour chez le chien.

L'anastrozole est largement distribué dans les tissus et il est éliminé dans l'urine et la bile chez le rat et le chien. Le métabolisme était qualitativement similaire chez le rat, le chien et l'homme, bien qu'un glucuroconjugué de l'anastrozole ait été décelé chez l'humain mais non chez le rat et le chien. Bien que certains métabolites inhibent de façon intrinsèque l'aromatase, on n'en a décelé aucun dans le plasma ou alors, il s'agissait de métabolites mineurs de par leur proportion (< 5 %). Les résultats montrent que c'est l'anastrozole lui-même qui est responsable de l'activité pharmacologique observée *in vivo*.

L'exposition adéquate à l'anastrozole et à tous ses métabolites, mis à part le glucuronide d'anastrozole, a été atteinte chez le rat et le chien par rapport à l'homme. Il est peu probable que le glucuronide d'anastrozole exerce une action pharmacologique ou toxicologique.

## **TOXICOLOGIE**

L'évaluation préclinique de l'innocuité de l'anastrozole comportait des études aiguës, des études de 1 et de 6 mois chez le rat et le chien, ainsi que des études sur le pouvoir tératogène, la toxicologie génétique, le pouvoir antigénique et les propriétés irritantes. Parmi les autres études de toxicologie menées figurent deux études de 2 ans sur le pouvoir oncogène, l'une chez le rat et l'autre chez la souris. Deux études approfondies ont également été menées par la suite afin d'aider à l'interprétation des changements néoplasiques observés chez le rat au cours de l'étude sur le pouvoir oncogène.

### **Toxicité aiguë**

La majorité des souris traitées par voie orale à raison de 250 mg/kg d'anastrozole et toutes les souris recevant 50 mg/kg d'anastrozole par voie intrapéritonéale ont montré des signes de toxicité non spécifique, mais toutes se sont rétablies en 2 jours et paraissaient normales pour le reste de la période d'observation de 14 jours. Les rats n'ont pas toléré les doses de 250 mg/kg et plus, quelle que soit la voie d'administration. Aucun signe atypique n'a été observé chez le rat après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg/kg. Cependant, on a noté des signes de toxicité non spécifique, mais aucun cas de mortalité, à la suite d'une dose de 50 mg/kg par voie intrapéritonéale. Chez les rongeurs, la toxicité non spécifique s'est manifestée par les symptômes suivants : comportement apathique, position voûtée, tremblements, baisse de la fréquence respiratoire, yeux fermés complètement ou partiellement, érection des follicules pileux, salivation, sécrétion et écoulement de larmes, convulsions, perte du tonus cutané et position couchée.

Chez des chiens traités par 45 mg/kg d'anastrozole par voie orale, on n'a observé que des effets toxiques minimes : vomissements, selles molles, perte de poids et baisse de la consommation d'aliments.

### **Études sur la toxicité de doses multiples**

L'anastrozole a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour dans le cadre d'études

sur l'administration de doses multiples chez le rat, mais la dose de 12 mg/kg/jour n'a pas été tolérée par le chien dans l'étude de 1 mois. En conséquence, la dose maximale dans l'étude de 6 mois chez le chien a été fixée à 8 mg/kg/jour.

L'anastrozole est un puissant inhibiteur de l'enzyme aromatasase et, de ce fait, peut provoquer une variété d'effets découlant de l'inhibition à long terme de la production des œstrogènes dans les études sur les doses multiples. De tels effets pharmacologiques ont été observés dans l'appareil reproducteur et les glandes endocrines à toutes les posologies chez le rat et le chien, tant dans l'étude de toxicité de 1 mois que dans celle de 6 mois. Ces effets incluaient une hausse du poids des ovaires avec un nombre accru de follicules de De Graaf ou de corps jaunes ainsi que des modifications des glandes mammaires, de l'utérus et du vagin chez les rates et les chiennes, de même que des modifications des cellules de Leydig chez les chiens. Parmi les autres changements d'origine pharmacologique survenus chez les rats, mentionnons une réduction du poids de l'hypophyse et des surrénales, tandis que chez les chiens une involution du thymus a été observée pour les deux sexes à toutes les doses. Les modifications des paramètres sanguins incluaient des augmentations réversibles du nombre de plaquettes pour les deux espèces, une hausse réversible du nombre d'érythrocytes chez les rats femelles à 1 mois, avec une réduction réversible chez les rats mâles et les chiens à 6 mois ainsi qu'une hausse de la numération leucocytaire chez les rats des deux sexes.

Les changements non attribuables à la pharmacologie du médicament chez les rats comportaient une incidence accrue de néphropathie glomérulaire évolutive chronique aux doses élevées (50 mg/kg/jour) pour la période d'étude de 6 mois. Cet effet, de gravité minime ou légère, représenterait l'exacerbation d'une affection préexistante, possiblement causée par une légère augmentation de la charge protéique chez ces animaux. De plus, l'hépatomégalie (réversible à l'arrêt du traitement) accompagnée d'hypertrophie centrolobulaire et d'une réduction du glycogène aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour dans les études de 1 mois et de 6 mois a été considérée comme un signe révélateur d'une induction des oxydases à fonction mixte par l'anastrozole.

Chez le chien, l'hépatomégalie (réversible à l'arrêt du traitement), généralement accompagnée d'hypertrophie centrolobulaire et d'une augmentation des taux plasmatiques de phosphatase alcaline, a été observée aux doses moyennes et élevées dans les deux études de toxicité utilisant des doses multiples. Cette observation était compatible avec l'induction des oxydases à fonction mixte. Une hépatotoxicité réversible, caractérisée par une dégénérescence ou une nécrose multifocale et accompagnée d'une concentration plasmatique élevée d'alanine aminotransférase, a été observée à la dose élevée (8 mg/kg/jour) dans l'étude de 6 mois chez le chien. Aucun changement dégénératif n'a été constaté à la dose intermédiaire (3 mg/kg/jour) chez les chiens, ce qui suggère une marge d'au moins 150 fois pour l'hépatotoxicité chez le chien, basée sur une posologie pour l'homme de 1 mg/jour (environ 0,02 mg/kg et une marge d'approximativement 40 fois basée sur des valeurs de l'aire sous la courbe des concentrations [ASC] comparables).

Les variations des paramètres chimiques observées dans les études de toxicologie incluaient une réduction des triglycérides (à toutes les doses) et une hausse du cholestérol (5 et 25 mg/kg/jour) chez les rats mâles après l'administration du médicament pendant 1 mois, ainsi que des modifications des concentrations de potassium à 25 mg/kg/jour. Chez les chiens, le cholestérol plasmatique et la créatine urinaire avaient baissé après 1 mois à la dose de 12

mg/kg/jour. Le cholestérol avait augmenté chez les chiennes (aucun changement chez les mâles) après 6 mois à la dose de 8 mg/kg/jour. Cependant, aucun effet oculaire n'a été constaté chez les deux espèces.

Une réduction réversible de l'amplitude de l'onde R a été notée chez le chien aux doses de 12 et de 8 mg/kg/jour dans les études de 1 mois et de 6 mois respectivement. Cet effet, dont on ne connaît pas l'étiologie, n'était accompagné d'aucun intervalle oscillographique ni de changements histopathologiques.

### ***Toxicologie de la reproduction***

On a constaté que l'anastrozole traverse la barrière placentaire après l'administration orale de 0,1 mg/kg chez les rates et les lapines. Des études chez les rates et les lapines aux doses équivalentes ou supérieures à 0,1 et 0,02 mg/kg/jour, respectivement, administrées pendant l'organogenèse, ont montré que l'anastrozole augmente le nombre d'avortements spontanés (augmentation du nombre d'avortements avant et après l'implantation, augmentation de la résorption et réduction du nombre de fœtus vivants). Les effets étaient reliés à la dose chez les rates. Le poids placentaire était sensiblement plus élevé chez les rates aux doses de 0,1 mg/kg/jour ou plus.

Des signes de toxicité fœtale, dont un retard du développement fœtal (c.-à-d. ossification incomplète et baisse de poids corporel des fœtus), ont été constatés chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses de 1 mg/kg/jour. On n'a noté aucun signe de tératogénicité chez les rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez les lapines, l'anastrozole a provoqué l'arrêt de la gestation à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour. On n'a constaté aucun signe de tératogénicité chez les lapines recevant des doses de 0,2 mg/kg/jour.

L'administration par voie orale d'anastrozole à des rates a entraîné à une dose de 1 mg/kg/jour une incidence élevée d'infertilité, et à une dose de 0,02 mg/kg/jour, une hausse des pertes avant la phase d'implantation. Ces effets ont été liés aux propriétés pharmacologiques du composé et ont été entièrement éliminés après une période d'épuration de 5 semaines.

### ***Pouvoir oncogène***

Une étude sur le pouvoir oncogène de l'anastrozole administré à des rats par gavage oral à des doses de 1,0 à 25 mg/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans a révélé des hausses de l'incidence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les femelles recevant une dose élevée, de polypes du stroma utérin chez les femelles recevant une dose élevée et d'adénomes thyroïdiens chez les mâles recevant la dose élevée. Des hausses liées à la dose ont été notées dans les incidences d'hyperplasie ovarienne et utérine chez les femelles. À une dose de 25 mg/kg/jour, les valeurs de l'ASC<sub>0-24h</sub> de la concentration plasmatique chez le rat étaient environ 100 fois plus élevées que les valeurs observées chez des volontaires ménopausées en santé recevant la dose recommandée.

Une étude distincte sur le pouvoir oncogène chez la souris, après administration d'anastrozole par voie orale à des doses de 5 à 50 mg/kg/jour administrées pendant une période allant jusqu'à 2 ans, a produit à tous les niveaux posologiques des hausses de l'incidence de tumeurs bénignes de l'épithélium ovarien et du stroma des cordons sexuels touchant les cellules de type granulosa.

Une hausse proportionnelle à la dose de l'incidence d'hyperplasie du stroma ovarien a également été observée chez les souris femelles. On considère ces changements ovariens comme étant des effets uniques aux rongeurs de l'inhibition de l'aromatase et sans aucune signification chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein. L'incidence de lymphosarcome s'est légèrement accrue chez les mâles et les femelles recevant la dose élevée. À une dose de 50 mg/kg/jour, les valeurs de l'ASC<sub>0-t</sub> de la concentration plasmatique chez la souris étaient environ 30 fois plus élevées que les valeurs obtenues chez des volontaires ménopausées en santé recevant la dose recommandée.

### *Autres études de toxicité*

Aucune observation significative n'a été faite lors des études de toxicologie génétique ou des études sur la toxicité conçues pour évaluer le pouvoir irritant ou antigénique de l'anastrozole.

On a mené des études supplémentaires en vue de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la formation de tumeurs hépatiques et thyroïdiennes chez le rat.

Dans la première étude, des rates à qui on administrait 25 mg/kg/jour d'anastrozole pendant une période allant jusqu'à 28 jours ont présenté une hausse de 27 % du poids relatif du foie, une augmentation de la réplication des hépatocytes et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires. On a conclu que l'anastrozole, dont les propriétés d'induction enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub> dans le foie du rat sont connues, avait entraîné dans le foie des rats une gamme de changements biologiques semblables à ceux observés avec la prise de phénobarbital, un agent non génotoxique doté d'un pouvoir hépatocarcinogène. Les changements hépatiques observés dans l'étude susmentionnée et les tumeurs notées chez les rates ayant reçu 25 mg/kg/jour pendant 2 ans sont considérés comme une conséquence de ce processus non génotoxique.

Dans la seconde étude, des rats mâles ont reçu 25 mg/kg/jour pendant 30 jours. Une hypertrophie des cellules de l'épithélium folliculaire thyroïdien, une hausse de l'activité de la TSH et de la clairance plasmatique de la T4 marquée à l'iode 125, en association avec un accroissement du volume du foie, une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, et une hausse de l'activité du CYP 2B (principalement) et de la T4 UDP-glucuronyltransférase découlent des propriétés d'induction des enzymes hépatiques associées à l'anastrozole, propriétés de même nature que celles du phénobarbital. Par conséquent, les tumeurs thyroïdiennes apparues chez les rats mâles recevant de l'anastrozole à 25 mg/kg/jour pendant 2 ans peuvent être liées sur le plan du mécanisme à une clairance accrue de l'hormone thyroïdienne résultant d'une induction d'enzymes hépatiques spécifiques et entraînant une réponse non génotoxique médiée par la TSH.

Les changements biologiques notés dans le foie et la thyroïde des rats sont semblables à ceux signalés dans la littérature médicale après l'administration de phénobarbital, un carcinogène non génotoxique. On a donc conclu que les changements hépatiques et thyroïdiens observés dans ces études approfondies confirment le mécanisme non génotoxique à l'origine de la formation des tumeurs signalées dans l'étude de 2 ans sur le pouvoir oncogène chez le rat. Les résultats ne modifient pas l'évaluation du rapport risques-avantages de l'utilisation clinique de l'anastrozole.

Afin d'appuyer les essais cliniques sur l'association d'anastrozole et de tamoxifène, une étude a été menée chez le rat pour déterminer si l'anastrozole, lorsqu'il est administré en association avec le tamoxifène, modifie le métabolisme de ce dernier et la quantité d'adduits à l'ADN causés par le tamoxifène dans le foie du rat. Dans le groupe recevant la dose élevée, où l'anastrozole a entraîné une augmentation importante de l'activité des enzymes hépatiques du cytochrome P<sub>450</sub> (particulièrement les enzymes CYP 2B et CYP 3A), on a observé une réduction significative du nombre d'adduits à l'ADN dans le foie causés par le tamoxifène en comparaison avec les rats ayant reçu du tamoxifène en monothérapie ou en association avec une dose non inductrice d'anastrozole. La concentration plasmatique d'anastrozole n'a pas été déterminée, mais on a noté une réduction de la concentration plasmatique et hépatique de tamoxifène suite à l'administration de cette association, et une réduction de la concentration des métabolites du tamoxifène dans le foie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group.  
Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results for the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2131-2139.
2. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists's Group.  
Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: Results of the Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Trial Efficacy and Safety Update Analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-1810.
3. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists' Group.  
Results of the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
4. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination Trialists' Group.  
Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination: A phase III adjuvant therapy trial in postmenopausal breast cancer – 100 month follow-up results. *Lancet Oncol* 2008; 9(1):45-53.
5. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM et al.  
Anastrozole is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy in Hormone Receptor Positive Advanced Breast Carcinoma. *Cancer* 2001; 92(9):2247-2258.
6. Bonnetterre J, Thürlimann BJK, Robertson JFR et al.  
Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of Clin Oncology* 2000; 18 (issue 22):3748-3757.
7. Brodie AMH.  
Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1994; 49(4-6):281-287.
8. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE et al.  
Anastrozole, a potent and selective aromatase inhibitor, versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of overview analysis of two phase III trials. *Journal Clin Oncology* 1996; 14:2000-2011.

9. Buzdar A, Jonat W, Howell A, Jones SE, et al.  
Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Cancer* 1998; 83 (8): 1142 -1152.
10. De la Cruz L, Romero-Vazquez, J, Jimenez-Saenz M, Padron JR, Herrerias-Gutierrez JM.  
Severe acute hepatitis in a patient treated with anastrozole. *Lancet* 2007;369:23-4.
11. Dowsett M, Yates RA, Lindsay A, Dukes M.  
Endocrine effects of 'Arimidex', a potent aromatase inhibitor, in men and postmenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment* 1993; 27(1/2):152 Abs.
12. Dowsett M, Yates R, Wong YWJ.  
'Arimidex' (anastrozole): Lack of interactions with tamoxifen, antipyrine, cimetidine and warfarin. *European Journal of Cancer* 1998;34 Suppl 1:S39-S40 Abs P100. Proceedings of the 6th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer, St. Gallen, 25-28 Feb 1998.
13. Eastell R.  
Effect of anastrozole on bone mineral density: 2-year results of the 'Arimidex' (anastrozole), tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *Journal of Bone and Mineral Research* 2003;18(Suppl 2):S312, Abs M070.
14. Geisler J, Berntsten H, Ottestad L, Lindtjorn B, Dowsett M, Lonning PE.  
Neoadjuvant treatment with anastrozole ('ARMIDEX') causes profound suppression of intra-tumor estrogen levels [abstract]. *Proc ASCO* 1999;18: 82a, (Abstract 311).
15. Goss PE, Gwyn KMEH.  
Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. *Journal Clin Oncology* 1994; 12(11):2460-2470.
16. Nabholz JM.  
Results of a North American, first-line trial comparing 'Armidex' with tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer [abstract]. Presented at ECCO 10, the European Cancer Conference, Vienna, Austria; September 15, 1999.
17. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak, M et al.  
Anastrozole is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18 (issue 22): 3758-3767.
18. Pellegrini F, Rossi V, Fassone F, Castracane E, Persemoli L et al. Henoch-Schönlein purpura and aromatase inhibitors. *European Journal of Dermatology* 2009;19(5):519-20.

19. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M.  
'Armidex': A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 30(1):103-111.
20. Thürlimann BJK, Nabholz JM, Bonnetterre J, Buzdar AU, et al.  
Preliminary results of two comparative multi-centre clinical trials comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (r) (anastrozole) and tamoxifen (TAM) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). *Breast* 1999; 8 (4):214 Abs 004. 6th Nottingham International Breast Cancer Conference, 22-24 Sep 1999.
21. Vanden-Bossche H, Moereels H, Koymans LMH.  
Aromatase inhibitors - mechanisms for non-steroidal inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 30(1):43-55.
22. Walton PL, Yates RA, Dukes M.  
'Arimidex': an overview of a new selective nonsteroidal aromatase inhibitor. In: Motta M, Serio M, editors. *Sex hormones and antihormones in endocrine dependent pathology: basic and clinical aspects. Proceedings of an international symposium; 1994 April 10-14; Milan, Italy. Excerpta Medica International Congress Series 1994(1064); 311-316.*
23. Zapata E, Zubiaurre L, Bujanda L, Pierola A.  
Anastrozole-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 7:1233-4.
24. Product Monograph. Arimidex® March 26, 2014, AstraZeneca Canada Inc., Control No. 170828.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

### Pr MYLAN-ANASTROZOLE (anastrozole)

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYLAN-ANASTROZOLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-ANASTROZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### **Raisons d'utiliser ce médicament :**

MYLAN-ANASTROZOLE est utilisé pour le traitement du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées, dans les cas suivants :

- cancer du sein avancé

##### **Effets de ce médicament :**

Dans le cancer du sein sensible aux hormones, les œstrogènes stimulent la croissance de la tumeur. Après la ménopause, les œstrogènes continuent d'être produits en petites quantités dans d'autres tissus de l'organisme tels que les seins, les muscles et le tissu adipeux (graisse). Les œstrogènes sont fabriqués lorsque les androgènes (hormones produites par les glandes surrénales) interagissent avec l'aromatase, une enzyme fabriquée naturellement par l'organisme.

MYLAN-ANASTROZOLE appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase, qui inhibent l'aromatase, une enzyme, et empêchent ainsi la production d'œstrogènes pouvant stimuler la croissance de la tumeur. Le fait d'empêcher la production d'œstrogènes peut aider à réduire la croissance du cancer du sein.

##### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

- Si vous êtes allergique à l'anastrozole, l'ingrédient actif, ou à l'un des ingrédients non médicinaux de MYLAN-ANASTROZOLE. Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre médecin.
- Si vous êtes enceinte ou allaitez.

##### **Ingrédient médicinal :**

anastrozole, USP

##### **Ingrédients non médicinaux importants :**

Lactose anhydre, hydroxypropyl méthylcellulose, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique. L'enrobage par film contient : hydroxypropyl méthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane et triacétine.

##### **Formes pharmaceutiques :**

Chaque comprimé de MYLAN-ANASTROZOLE contient 1 mg d'anastrozole.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

MYLAN-ANASTROZOLE ne doit pas être administré aux femmes non ménopausées.

MYLAN-ANASTROZOLE ne doit pas être administré aux enfants.

Les patientes qui souffrent d'un trouble ou d'une maladie touchant le foie ou les reins ou celles qui souffrent ou sont à risque de souffrir d'ostéoporose doivent être suivies de près par un médecin.

MYLAN-ANASTROZOLE doit être prescrit par un médecin habitué à utiliser des médicaments anticancéreux.

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-ANASTROZOLE dans les cas suivants :**

- Si vous souffrez d'un trouble ou d'une maladie touchant votre cœur, votre foie ou vos reins.
- MYLAN-ANASTROZOLE abaisse le taux des hormones femelles, ce qui peut diminuer la densité minérale des os, les rendre moins solides et entraîner ainsi des fractures. Parlez à votre médecin de votre risque d'ostéoporose avant de prendre MYLAN-ANASTROZOLE.

Il est peu probable que les comprimés MYLAN-ANASTROZOLE nuisent à votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Il est toutefois possible que des patientes se sentent faibles ou somnolentes à l'occasion. Si cela vous arrive, vous ne devez ni conduire ni utiliser de machines.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-ANASTROZOLE dans les cas suivants :**

- Si vous prenez un médicament contenant des œstrogènes (hormones sexuelles femelles) qui

pourrait diminuer l'effet de MYLAN-ANASTROZOLE. Certains produits à base de plantes médicinales contiennent des œstrogènes.

- Si vous prenez présentement du tamoxifène.
- Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même s'ils n'ont pas été prescrits par un médecin.

Veillez noter que ces mises en garde peuvent également s'appliquer à des médicaments que vous avez pris il y a quelque temps.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### **Dose habituelle :**

Suivez les instructions de votre médecin concernant l'heure et la manière de prendre vos comprimés MYLAN-ANASTROZOLE. La dose usuelle est de un comprimé une fois par jour. Avalez le comprimé avec du liquide. Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour.

#### **Surdose :**

Si vous avez pris plus que la dose normale de MYLAN-ANASTROZOLE, communiquez avec votre médecin, votre pharmacien, le centre antipoison de votre région ou l'hôpital le plus près de chez vous.

#### **Dose oubliée :**

Prenez la dernière dose oubliée dès que vous vous en rendez compte, pourvu qu'il reste au moins 12 heures avant l'heure de votre prochaine dose. S'il reste moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-ANASTROZOLE peut produire des effets secondaires.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes suivants, car vous pourriez avoir besoin d'examen ou d'un traitement :

- Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson) avec lésions, ulcères ou ampoules. Ce type de réaction cutanée est très rare.
- Réaction allergique avec gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge qui peut causer de la difficulté à avaler et/ou à respirer.
- Douleur à la poitrine ou angine de poitrine résultant d'une ischémie cardiaque (réduction du débit sanguin dans les vaisseaux du cœur).
- Inflammation du foie (hépatite). Les symptômes peuvent comprendre une sensation générale de malaise, avec ou sans jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) et douleur dans le côté supérieur

droit de l'abdomen.

- Si vous ressentez des nausées, des vomissements ou de la soif, mentionnez-le à votre médecin. Cela pourrait indiquer une augmentation du taux de calcium dans votre sang.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
<b>Très fréquent</b> (10 patientes sur 100 ou plus en souffriront probablement)		
Bouffées de chaleur	√	
Douleur ou raideur dans les articulations, fractures	√	
<b>Fréquent</b> (1 patiente sur 100 ou plus, mais moins de 10 patientes sur 100 en souffriront probablement)		
Faiblesse	√	
Syndrome du canal carpien (picotements, douleur, sensation de froid et faiblesse dans certaines parties de la main)	√	
Chatouillement, picotement ou engourdissement de la peau, perte / altération du goût	√	
Sécheresse vaginale	√	
Cheveux clairsemés (alopécie)	√	
Éruption cutanée	√	
Nausées	√	
Diarrhée	√	
Maux de tête	√	
Changement dans les résultats des tests sanguins sur	√	

Symptôme ou effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
la fonction hépatique		
Douleur osseuse	√	
Douleur musculaire	√	
<b>Peu fréquent</b> (1 patiente sur 1000 ou plus, mais moins de 10 patientes sur 1000 en souffriront probablement)		
Saignements vaginaux	√	
Perte d'appétit	√	
Taux sanguin de cholestérol élevé	√	
Vomissements	√	
Somnolence/ fatigue	√	
Doigt à ressort	√	
Hépatite	√	√
<b>Très rare</b> (moins de 1 patiente sur 10 000 en souffrira probablement)		
Réactions cutanées graves	√	√
Réactions allergiques	√	√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu lors de la prise de MYLAN-ANASTROZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Gardez à la température ambiante, entre 15°C et 30 °C.
- Conservez les comprimés MYLAN-ANASTROZOLE dans leur emballage original.
- Ne prenez pas MYLAN-ANASTROZOLE après la date limite indiquée sur le flacon, la boîte ou la plaquette alvéolée.

#### SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à :  
 Programme Canada Vigilance  
 Santé Canada  
 Indice postal 0701E  
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à :

[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet) **REMARQUE :**

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

#### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : 13 juin 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC  
 Etobicoke, ON M8Z 2S6  
 1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)