

## Monographie du Produit

<sup>Pr</sup>CCP-ANASTROZOLE

(anastrozole)

à 1 mg Comprimé

Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien

CellChem Pharmaceuticals Inc  
1-30 Concourse gate  
Ottawa, Ontario  
K2E7V7

Controle # 205272

Date de Préparation:  
19 juin 2017

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	19
SURDOSAGE.....	20
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION.....	22
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	42
TOXICOLOGIE.....	43
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS .....</b>	<b>50</b>

## PrCCP-ANASTROZOLE

Comprimé d'anastrazole

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Cliniquement pertinente non médicaux ingrédients
Comprimé oral	à 1 mg	hypromellose E5, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone K 30, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane

#### INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

CCP-ANASTROZOLE (anastrozole) est indiqué pour le traitement adjuvant des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce.

L'homologation du produit est fondée sur la survie, notée à l'emploi d'anastrazole, sans maladie supérieure par comparaison à celle observée avec le tamoxifène. Cependant, la différence n'était pas significative pour la survie globale entre les deux traitements (voir PARTIE II, ESSAIS CLINIQUES).

CCP-ANASTROZOLE (anastrozole) est indiqué pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées.

#### Gériatrie :

L'ajustement de posologie n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

#### Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de CCP-ANASTROZOLE (anastrozole) n'étant pas été établies chez les enfants, ce médicament n'est pas recommandé pour cette population.

#### CONTRE-INDICATIONS

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à l'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.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions

- L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'étant pas été établies chez les femmes préménopausées, il n'est pas recommandé pour ces patientes (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'étant pas été établies chez les enfants, il n'est pas recommandé pour cette population (voir la section Populations spéciales, Enfants, ci-dessous).
- Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale grave devraient être soigneusement évalués (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 soigneusement évalués (voir la section Troubles musculo-squelettiques ci-dessous).
- Doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié et habitué à utiliser des agents anticancéreux (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### Organisme dans son ensemble

CCP-ANASTROZOLE présente peu de risque 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'anastrazole. La prudence est donc de mise lors de la conduite d'un véhicule ou du fonctionnement des machines chez les patientes qui éprouvent ces symptômes.

### Cardiovasculaire

Dans l'étude ATAC, des événements cardiovasculaires ischémiques ont été signalés plus fréquemment chez les patientes sous anastrozole comparativement aux patientes traitées avec le 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 événements indésirables graves ont continué d'être consignés pendant la période de suivi sans traitement, et la fréquence des événements cardiovasculaires signalés à l'emploi d'anastrazole 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 inférieure d'environ 30 % 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 la plage des concentrations observées chez les sujets normaux pour tous les essais cliniques. L'ajustement de la posologie n'est pas nécessaire 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 soigneusement évalués avant l'administration des comprimés de CCP-ANASTROZOLE.

## **Musculosquelettique**

**Arthralgie/arthritis :** L'administration d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris le CCP-ANASTROZOLE, peut provoquer arthralgie/arthritis, ce qui pourrait affecter l'adhérence au traitement et la qualité de vie.

Dans l'étude ATAC, des douleurs/raideurs articulaires (incluant l'arthralgie, l'arthrose, l'arthrite et les troubles articulaires) ont été signalées chez 35,6 % des patientes du groupe sous anastrozole et chez 29,4 % des patientes du groupe sous tamoxifène. L'arthrite seule a été signalée dans 16,5 % des patientes du groupe sous anastrozole et dans 14,4 % des patientes du groupe sous tamoxifène.

**Densité minérale osseuse :** Usage des produits qui diminuent les concentrations d'œstrogènes, dont CCP-ANASTROZOLE, peut entraîner une réduction de la densité minérale osseuse, augmentant la possibilité de risque de fractures. Des données provenant d'une étude de phases III/IV [SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate)] révèlent que, chez les femmes post-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 > -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). La vitamine D et un supplément de calcium a également été pris par toutes les patientes participant à cette étude. Les patientes présentant un faible risque (score T > -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 avec anastrozole uniquement 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 %; 95 % Intervalle de Confiance (IC) de : -3,60, -0,53; p = 0,0109). Après 12 et 24 mois, aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été observée 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:** Une myalgie a été associée avec des agents antiœstrogènes et des agents qui diminuent la concentration des œstrogènes. Dans le cadre d'un traitement adjuvant, des douleurs musculaires ont été signalées plus fréquemment sous anastrozole (5,8 %) que sous tamoxifène (5,2%).

## **Autre**

L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes présentant des métastases cérébrales ou leptoméningées ou de lymphangite carcinomateuse diffuse.

## **Rénale**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. 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>) la clairance rénale de l'anastrozole diminue proportionnellement à la clairance de la créatinine et est d'environ 50 % inférieure par comparaison aux sujets témoins. La clairance rénale n'étant pas une voie d'élimination significative, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. La modification de la pharmacologie n'est pas nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale.

L'anastrozole n'a pas été étudié chez des femmes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Pour les patientes présentant une insuffisance rénale grave, les risques et les bienfaits potentiels devraient être soigneusement évalués avant l'administration de CCP-ANASTROZOLE.

## **Populations spéciales**

**Femmes Enceintes :** CCP-ANASTROZOLE est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

L'ampleur de l'exposition à l'anastrozole est très limitée pendant la grossesse durant les essais cliniques et après la commercialisation du produit (cas individuels seulement). Si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend le 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 suite à l'administration orale de 0,1 mg/kg à des rates et à des lapines. Des études sur les rates et les lapines avec des doses équivalentes ou supérieures à 0,1 et 0,02 mg/kg/jour respectivement (ce qui correspond respectivement à environ 1 et 1/3 de la dose recommandée pour l'humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>), administrées pendant l'organogenèse, ont montré que l'anastrozole augmente l'incidence d'avortements spontanés (augmentation de l'incidence 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>). La tératogénicité n'a pas été observée chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez les lapines, l'anastrozole a causé 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>). La tératogénicité n'a pas été observée 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>).

**Femmes Allaitantes :** CCP-ANASTROZOLE est contre-indiqué chez les femmes allaitantes.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité de CCP-ANASTROZOLE (anastrozole) n'étant pas été établies chez les enfants, ce médicament n'est pas recommandé pour cette population.

**Gériatrie :** Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées chez des volontaires ménopausées et des patientes atteintes d'un cancer du sein. 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 interférer avec les résultats des tests de laboratoire habituels.

Au cours de l'étude ATAC, les patientes traitées par anastrozole ont été plus nombreuses à présenter une hypercholestérolémie en comparaison aux patientes recevant le tamoxifène (9,0 % et 3,5 %, respectivement). Le profil lipidique a été évalué dans le cadre de l'étude SABRE. Dans cette étude, le traitement pendant 12 mois par l'anastrozole seul n'a eu aucun effet sur le profil lipidique.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'anastrozole est généralement bien toléré. Les événements indésirables sont habituellement d'intensité légère à modérée avec peu de cas d'abandons du traitement.

L'action pharmacologique de l'anastrozole peut donner lieu à certains effets attendus. De l'arthrite / arthralgie, des douleurs articulaires / de la rigidité et des bouffées de chaleur ont été rapportées très fréquemment (≥10%). Les effets indésirables fréquents (≥1% - <10%) sont l'asthénie, la douleur osseuse, la myalgie, le syndrome du

canal carpien, des troubles sensoriels (incluant des paresthésies, une perte et une perversion de goût), de la sécheresse vaginale, un amaigrissement des cheveux (alopécie), des éruptions cutanées, des nausées, de la diarrhée, des maux de tête et une augmentation de la phosphatase alcaline, l'alanine aminotransférase et l'aspartate aminotransférase. Les effets indésirables peu fréquemment signalés ( $\geq 0,1\%$  -  $1\%$ ) sont des saignements vaginaux, le doigt à ressort, l'anorexie, l'hypercholestérolémie, l'hypercalcémie, des vomissements, la somnolence, l'hépatite et une augmentation des gamma-GT, ainsi que de la bilirubine. Des rares cas ( $\geq 0,01\%$  -  $0,1\%$ ) de vascularité cutanée ont été observés. Des très rares cas ( $< 0,01\%$ ) d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de réactions allergiques, y compris de l'angioedème, de l'urticaire et de l'anaphylaxie, ont également été signalés. Ces fréquences rapportées proviennent d'un certain nombre d'études sur l'anastrozole, ainsi que de rapports de post-commercialisation.

Dans l'étude ATAC, des événements cardiovasculaires ischémiques ont été signalés plus fréquemment chez les patientes sous anastrozole comparativement aux patientes traitées avec le 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 pas pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Les événements indésirables graves ont continué d'être consignés pendant la période de suivi après traitement, et la fréquence des événements cardiovasculaires signalés avec l'anastrozole a été analogue à celle notée avec le tamoxifène, soit 3,9 % et 3,7 % respectivement).

Des cas de syndrome du canal carpien ont été signalés en plus grand nombre chez les patientes sous anastrozole dans les essais cliniques que chez les patientes sous tamoxifène. La majorité des cas est survenue chez des patientes présentant des facteurs de risque identifiables de cette affection. Dans l'étude ATAC 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 chez les patientes au cours des premières semaines après le changement d'un autre traitement hormonal pour le traitement par anastrozole. Si des saignements persistent, 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 :**

L'anastrozole a été généralement bien toléré au cours de l'étude ATAC. 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 anastrozole à 1 mg et le tamoxifène à 20 mg. L'association d'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).

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

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

**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 suivant la fin du traitement lors de l'étude ATAC**

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le 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 dans son ensemble</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)
Infection	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)
Douleurs thoraciques	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>Cardiovasculaire</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 de poids	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 musculo-squelettiques</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)
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)



Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le 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>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>Sensoriel</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)

a. Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une même catégorie sont comptées 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.

b. Hémorragie vaginale sans autre diagnostic.

COSTART Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.

N Nombre de patientes traitées

Certaines manifestations indésirables (indépendamment de la causalité avec le médicament) et combinaisons de manifestations indésirables étaient sélectionnées pour faire l'objet d'une analyse de façon prospective, compte tenu des propriétés pharmacologiques et des effets secondaires connus d'anastrozole et du tamoxifène. Pour des manifestations indésirables au niveau des troubles articulaires et des fractures (incluant les fractures de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet), le tamoxifène a été statistiquement supérieur à l'anastrozole, 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 (incluant les thromboembolies veineuses profondes) et des événements vasculaires cérébraux ischémiques.

Un taux de fracture de 22 pour 1000 années-patients avec anastrozole et un taux de 15 pour 1000 années-patients avec le groupe sur tamoxifène ont été observés après un suivi médian de 68 mois. Le taux de fractures de la hanche était semblable pour l'anastrozole et le tamoxifène dans l'étude ATAC. 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, autant 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 après l'achèvement de traitement, tel qu'indiqué dans la figure 1.

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

Catégorie	Nombre (%) de patientes <sup>a</sup>	
	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)
<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)

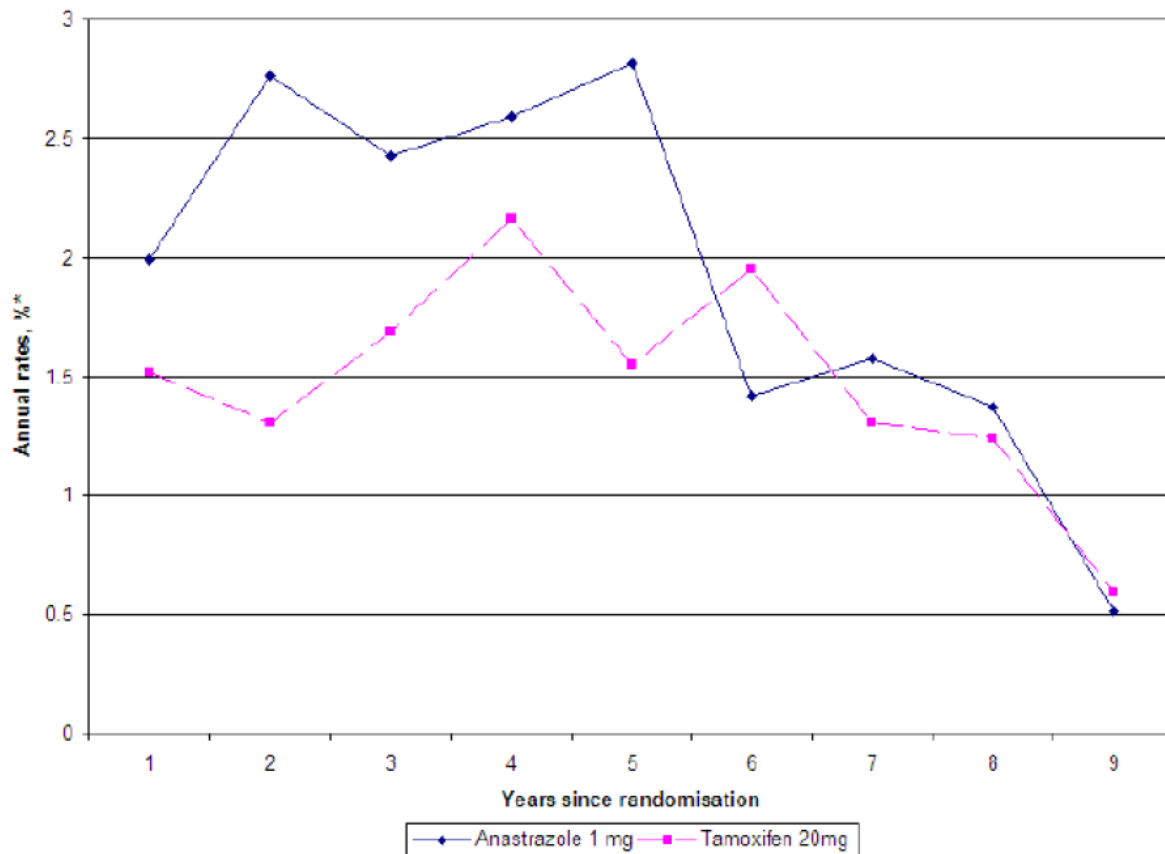
a Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une même catégorie sont comptées une seule fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

Remarque : Les effets indésirables consignés 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 effets indésirables qui sont apparus après la première visite pour récurrence n'ont pas été consignés.

Remarque : Les effets indésirables consignés après le traitement incluent tous les rapports post-traitement indépendamment du fait que la patiente ait présenté ou non un effet semblable pendant le traitement.

N Nombre de patientes traitées

**Figure 1 Annual first event rates of all fractures on or off study therapy**



Dans l'étude ATAC, 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 pas pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Entre l'analyse effectuée à 33 mois et l'analyse de 68 mois, la fréquence des événements cardiovasculaires avec le temps est également demeurée stable 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 après traitement, durant laquelle manifestations indésirables graves ont été consignées, 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 produites dans les deux groupes à l'étude, durant le traitement et après la cessation de celui-ci.

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

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)	Rapport de cotes <sup>c</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	148 (4,8)	112 (3,6)	1,34	0,02
Poignet/de Pouteau-Colles	37 (1,2)	31 (1,0)	NC	NC
Hanche <sup>c</sup>	45 (1,5)	27 (0,9)	NC	NC
Colonne vertébrale <sup>c</sup>	72 (2,3)	63 (2,0)	NC	NC
Poignet/de Pouteau-Colles <sup>c</sup>				
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

\* Tous les effets indésirables survenus durant le traitement ou les 14 jours qui ont suivi la cessation du traitement; tous les effets indésirables graves et toutes les fractures non graves survenus plus de 14 jours après la cessation du traitement et avant la confirmation d'une récurrence du cancer du sein.

a Les patientes avec plusieurs manifestations dans une même catégorie sont comptées 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.

b Un risque relatif (rapport de cotes) inférieur à 1,00 indique que le traitement par anastrozole à 1 mg est associé à une fréquence réduite d'une manifestation par rapport au tamoxifène à 20 mg.

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

d 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.

## Patientes avec un cancer du sein avancé :

Deux essais cliniques contrôlés portant sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ont comparé le tamoxifène (dose quotidienne de 20 mg) à l'anastrozole (dose quotidienne de 1 mg). Le tableau 4 présente les effets indésirables observés 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\***

Système de l'organisme par effet indésirable	Anastrozole à 1 mg (n = 506)	Tamoxifène à 20 mg (n = 511)
<b>Organisme dans son ensemble</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)
Douleurs thoraciques	37 (7,3)	37 (7,2)
Syndrome pseudo-grippal	35 (6,9)	30 (5,9)
Douleur pelvienne	23 (4,5)	30 (5,9)
<b>Cardiovasculaire</b>		
Vasodilatation	128 (25,3)	106 (20,7)
Hypertension	25 (4,9)	36 (7,0)
<b>Digestif</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>Métabolique et nutritionnel</b>		
Œdème périphérique	51 (10,1)	41 (8,0)
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>		
Douleur osseuse	54 (10,7)	52 (10,2)
<b>Système nerveux</b>		
Insomnie	30 (5,9)	28 (5,5)
Étourdissements	30 (5,9)	22 (4,3)
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Hypertonie	16 (3,2)	26 (5,1)
<b>Respiratoire</b>		
Toux exacerbée	55 (10,9)	52 (10,2)
Dyspnée	51 (10,1)	47 (9,2)
Pharyngite	49 (9,7)	68 (13,3)
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Éruption cutanée	38 (7,5)	34 (6,7)
<b>Génito-urinaires</b>		
Leucorrhée	9 (1,8)	31 (6,1)

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

L'analyse statistique de la fréquence de neuf catégories prédéfinies de manifestations indésirables, possiblement attribuables à l'action pharmacologique d'anastrozole ou du tamoxifène, a été réalisée 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 sont présentés au tableau 5.

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

Système de l'organisme par effet indésirable	Anastrozole à 1 mg n = 506 (%)	Tamoxifène à 20 mg n = 511 (%)
<b>Organisme dans son ensemble</b>		
Poussées de progression tumorale	15 (3,0)	18(3,5)
<b>Cardiovasculaire</b>		
Bouffées de chaleur	134 (26,5)	118 (23,1)
Maladie thromboembolique	23 (4,5)	39 (7,6)
<b>Digestif</b>		
Troubles gastro-intestinaux	170 (33,6)	196 (38,4)
<b>Métabolique et nutritionnel</b>		
Gain de poids	11 (2,2)	8 (1,6)
<b>Système nerveux</b>		
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Léthargie	6 (1,2)	15 (2,9)
<b>Génito-urinaires</b>		
Sécheresse vaginale	15 (3,0)	13 (2,5)
Saignements vaginaux	5 (1,0)	11 (2,2)

\* Des patientes peuvent figurer dans plus d'une rangée.

La faible fréquence de pertes vaginales et de saignements vaginaux est conforme à l'activité pharmacologique connue d'anastrozole qui, comme prévu, n'a aucun effet œstrogénique ni aucun effet sur l'endomètre. Malgré l'absence d'activité œstrogénique de l'anastrozole, il n'y a pas eu d'augmentation d'infarctus du myocarde ou de fracture pathologique en comparaison avec le tamoxifène. La fréquence de maladie thromboembolique était faible.

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

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 (1 mg et 10 mg) et d'acétate de mégestrol (160 mg), toutes causes confondues sont présentées dans le tableau 6 :

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

Système de l'organisme par effet indésirable	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégéstron (à 160 mg) n = 253
<b>Organisme dans son ensemble</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)
Douleur pelvienne	14 (5,3)	17 (6,9)	13 (5,1)
Douleurs thoraciques	13 (5,0)	18 (7,3)	13 (5,1)
<b>Cardiovasculaire</b>			
Bouffées de chaleur	32 (12,2)	29 (10,6)	21 (8,3)
<b>Digestif</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>Métabolique et nutritionnel</b>			
Œdème périphérique	14 (5,3)	21 (8,5)	28 (11,1)
Gain de poids	4 (1,5)	9 (3,7)	30(11,9)
Augmentation de l'appétit	0(0)	1 (0,4)	13 (5,1)
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>			
Douleur osseuse	17 (6,5)	26 (11,8)	19 (7,5)
<b>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>Respiratoire</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>Peau et annexes cutanées</b>			
Éruption cutanée	15 (5,7)	15 (6,1)	19 (7,5)
Transpiration	4 (1,5)	3 (1,2)	16(6,3)
<b>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 anastrozole dosé à 1 mg au cours des deux principaux essais cliniques sont énumérées ci-dessous. Pour chacune des entrées, toutes causes confondues, l'énumération de ces manifestations indésirables est faite par système ou par appareil de l'organisme et en ordre décroissant de fréquence.

**Organisme dans son ensemble :** Syndrome pseudo-grippal; fièvre; douleur de la nuque; malaise; blessure accidentelle; infection

**Cardiovasculaire :** Hypertension; thrombophlébite.

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

**Troubles hématologiques :** Anémie; leucopénie

**Métabolique et nutritionnel :** 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 l'anastrozole. Les hausses du cholestérol LDL jouaient un rôle dans ces modifications.

**Musculosquelettique :** Myalgie; arthralgie; fracture pathologique.

**Système nerveux :** Somnolence; confusion; insomnie; anxiété; nervosité.

**Respiratoire :** Sinusite; bronchite; rhinite.

**Peau et annexes cutanées :** Cheveux clairsemés; prurit.

**Génito-urinaire :** Infection des voies urinaires; douleur mammaire.

Une analyse statistique a été effectuée sur l'incidence des groupes de manifestations indésirables, pouvant avoir un lien causal avec un ou les deux traitements en raison de leur pharmacologie, suivants : 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 sont présentés au tableau 7.

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

Système de l'organisme par effet indésirable	Anastrozole à 1 mg (n = 262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n = 246) n (%)	Acétate de mégésterol à 160 mg n = 253 n (%)
<b>Cardiovasculaire</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>Digestif</b>			
Troubles gastro-intestinaux	77 (29,4)	81 (32,9)	54 (21,3)
<b>Métabolique et nutritionnel</b>			
Œdème	19(7,3)	28(11,4)	35 (13,8)
Gain de poids	4 (1,5)	10 (4,1)	30 (11,9)
<b>Génito-urinaires</b>			
Sécheresse vaginale	5 (1,9)	3 (1,2)	2 (0,8)



Il y a eu un plus grand nombre de patientes traitées par l'acétate de mégestrol qui ont signalé un gain de poids par comparaison aux patientes sous anastrozole à 1 mg ( $p < 0,0001$ ). Les autres différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Une analyse de l'ampleur des modifications de poids a également été effectuée chez toutes les patientes. Le gain pondéral était de l'ordre de 5 % ou plus chez 34 % (87/253) des patientes traitées par l'acétate de mégestrol, tandis que chez 11 % (27/253) des patientes de ce groupe, il était de 10 % ou plus. Parmi les patientes traitées par 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'étude ATAC. Les valeurs anormales des résultats de laboratoire dans l'étude ATAC ont été rapportées comme une manifestation indésirable. Au cours de l'étude ATAC, les patientes traitées par anastrozole ont été plus nombreuses à présenter une hypercholestérolémie que les patientes recevant le tamoxifène (9 % et 3,5 %, respectivement). Cependant, dans l'étude SABRE, qui a été spécifiquement conçue pour évaluer les taux lipidiques chez les patientes sur 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 anastrozole pendant 12 mois, par comparaison aux valeurs mesurées avant l'instauration du traitement. Une augmentation statistiquement significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) a été observée chez les patientes sur anastrozole pendant 12 mois, par comparaison aux valeurs mesurées avant le début du traitement (voir Essais cliniques, Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées - Évaluation du profil lipidique). D'après les données de l'étude SABRE, aucune exigence spécifique relativement à la surveillance des taux lipidiques n'est recommandée pendant le traitement par anastrozole.

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

Un cas grave d'hépatite aiguë a été signalé. Bien qu'une hépatotoxicité tardive attribuable à une chimiothérapie antérieure ne peut pas être exclue, les données sur la relation temporelle laissent supposer qu'anastrozole pourrait être une cause de ce tefet. Des cas d'hépatite toxique ont été rapportés en association avec l'administration d'anastrozole.

Des cas de vascularite cutanée (y compris la maladie de Henoch-Schönlein) ont été associés à l'administration d'anastrozole et il a été signalé que 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 sous anastrozole. Toutes les glandes parathyroïdes ont été jugées normales; l'hypercalcémie et les taux élevés de PTH se sont résolus dans le mois qui a suivi la cessation du traitement par l'anastrozole. Les taux de calcium et de PTH ont augmentés de nouveau dans les 6 semaines suivant la reprise du traitement avec l'anastrozole.

Des cas de paresthésie (douleur, engourdissement et picotement de la peau) et dysgueusie (perte et perversion 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  $K_i$  approximativement 30 fois supérieures aux valeurs moyennes de la  $C_{max}$  plasmatique à l'état d'équilibre après une dose quotidienne de 1 mg. L'anastrozole n'a pas d'effet inhibiteur sur 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. Selon 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, catalysé 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 a peu de risque d'entraîner des interactions médicamenteuses médiées par le cytochrome P<sub>450</sub> qui soient cliniquement significatives.

Une analyse de la base de données mondiale d'AstraZeneca n'a pas révélé la présence d'interactions médicamenteuses significatives chez les patientes ayant reçu anastrozole en concomitance avec d'autres médicaments d'ordonnance courants.

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

### **Interactions médicament-médicament**

#### **Warfarine**

La pharmacocinétique et l'activité anticoagulante de la warfarine (25 mg) associée à l'anastrozole (1 mg/jour) ont été étudiées chez des volontaires sains de sexe masculin. Les taux moyens d'anastrozole plasmatique pendant toute la période d'administration de warfarine et de prélèvement d'échantillons chez ces hommes se situaient à l'intérieur de la plage 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 d'AstraZeneca 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'étude SABRE montrent que l'anastrozole en association avec le bisphosphonate, le risédronate, est bien toléré.

#### **Tamoxifène**

Les effets de l'anastrozole sur la pharmacocinétique du tamoxifène (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. En ce qui a trait aux effets sur le taux sanguin de tamoxifène, une différence significative entre l'anastrozole et le placebo n'a pas été observée ( $p = 0,919$ ).

La co-administration du tamoxifène et d'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. Le traitement d'association par l'anastrozole et le tamoxifène a révélé que l'anastrozole n'a pas d'effet significatif sur les concentrations sanguines de tamoxifène; l'inhibition de la production d'estradiol concorde avec celle qui est observée chez des patientes traitées par anastrozole seul.

Les résultats de l'étude ATAC (suivi médian de 33 mois) semblent indiquer qu'il ne faut pas administrer le tamoxifène en concomitance avec anastrozole. L'association n'a pas démontré un avantage sur le plan de

l'efficacité et de l'innocuité en comparaison à l'anastrozole ou au tamoxifène en monothérapie. Il a donc été décidé de mettre fin au volet traitement d'association de l'étude ATAC.

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

Anastrozole	Réf.	Effet	Commentaire d'ordre clinique
Tamoxifène	Essai clinique	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 ATAC montrent que l'association anastrozole-tamoxifène n'est pas supérieure sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité au tamoxifène en monothérapie.

### **Interactions médicament-aliment**

Des interactions avec des aliments particuliers n'ont pas été établies.

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

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies. Les traitements à base de plantes médicinales qui contiennent des œstrogènes ne doivent pas être administrés en concomitance avec CCP-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 concernant l'administration**

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

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

CCP-ANASTROZOLE (anastrozole) doit être administré par voie orale à raison de 1 mg une fois par jour.

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, on recommande actuellement que le médicament soit administré pendant 5 ans.

**Personnes âgées :** L'ajustement de posologie n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

**Insuffisance hépatique :** Bien que la clairance orale apparente de l'anastrozole ait été réduite chez les sujets cirrhotiques dû à une consommation abusive d'alcool, les concentrations plasmatiques d'anastrozole sont demeurées à l'intérieur de la plage de concentrations observées dans tous les essais cliniques auprès de patientes sans hépatopathie. Par conséquent, la modification de la dose n'est pas recommandée dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, bien que les patientes doivent être surveillées 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 des comprimés de CCP-ANASTROZOLE.

**Insuffisance rénale :** L'ajustement de posologie n'est pas nécessaire chez les patientes avec une insuffisance rénale. Pour les patientes présentant une insuffisance rénale grave, les risques et les bienfaits potentiels devraient être soupesés soigneusement avant l'administration de CCP-ANASTROZOLE.

### **Dose oubliée**

Une dose oubliée doit être prise plus tôt possible, pourvu qu'il reste au moins 12 heures avant l'heure de la prochaine dose. Une dose oubliée ne doit pas être prise s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose.

## **Administration**

Les patientes doivent avaler CCP-ANASTROZOLE avec une liquide.

Les patientes doivent essayer de prendre CCP-ANASTROZOLE à la même heure chaque jour.

## **SURDOSAGE**

Dans le cas d'un surdosage, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

L'expérience clinique sur le surdosage accidentel est limitée. Une toxicité aiguë a été observée à une dose supérieure à 45 mg/kg (équivalent à 2,7 g) dans des études animales. Des essais cliniques ont été effectués avec différentes doses d'anastrazole 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'anastrazole 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. Si la personne est pleinement consciente, la faire vomir. La dialyse peut être utile, car l'anastrazole 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. Dans le cas d'un surdosage communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

De nombreux cancers du sein sont dotés de récepteurs œstrogéniques et la croissance de ces tumeurs peut être stimulée par les œstrogènes. La principale source d'œstrogènes circulants (principalement l'estrone) chez les femmes ménopausées est la conversion de l'androstènedione 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 est incertaine.

Le traitement du cancer du sein vise entre autres à réduire les concentrations d'œstrogènes au moyen de l'ovariectomie pré-ménopausique 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 les concentrations sériques d'estradiol de façon significative 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 entre la dose et la 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'anastrazole administrées pendant 14 jours ont entraîné l'inhibition de plus de 80 % de la production d'estradiol. L'inhibition de la production d'estradiol sérique a été maintenue jusqu'à 6 jours après la cessation de l'administration quotidienne d'anastrazole 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. Suite à 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. 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 aromatasase 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 produit une réponse normale pour ce qui est de la sécrétion de cortisol et d'aldostérone. Par conséquent, les patientes traitées par CCP-ANASTROZOLE ne nécessitent pas de thérapie substitutive à base de glucocorticoïde ou de minéralocorticoïde.

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

Dû à l'action pharmacologique de l'anastrozole, les patientes avec une tumeur porteuse de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone appartiennent à la population la plus susceptible de répondre au traitement par 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 l'absorption mais pas la quantité globale d'anastrozole absorbée.

**Distribution :** La pharmacocinétique de l'anastrozole sont linéaires pour la gamme posologique de 1 à 20 mg et ne sont pas modifiées lorsque les doses sont répétées. 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 en accord avec la demi-vie d'élimination plasmatique de 50 heures. 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'une certaine plage 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 identifiés 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 auprès de femmes ménopausées avec l'anastrozole radiomarqué 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 et conditions**

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

**Race :** Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées au Japon chez des femmes ménopausées en bonne santé. Les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques après l'administration de l'anastrozole pendant 16 jours à raison de 1 mg/jour étaient comparables chez les volontaires japonaises et les volontaires de race blanche; et il n'y a pas d'indication que 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 reliée à une consommation excessive d'alcool. La clairance orale apparente de l'anastrozole était inférieure d'environ 30 % 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 la plage des concentrations observées chez les sujets normaux pour tous les essais cliniques. La modification de la posologie n'est pas nécessaire 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. Avant l'administration des comprimés de CCP-ANASTROZOLE les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes devraient être soupesés soigneusement.

**Insuffisance rénale:** Les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale de l'anastrozole diminue 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 n'étant pas une voie d'élimination significative, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. La modification de la posologie n'est pas nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale. Pour les patientes présentant une insuffisance rénale grave, les risques et les bienfaits potentiels devraient être soupesés soigneusement avant l'administration de CCP-ANASTROZOLE.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES POUR LA MANIPULATION**

Aucunes instructions particulières pour la manipulation ne sont nécessaires.

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

CCP-ANASTROZOLE est un comprimé dosé à 1 mg, pelliculé, biconvexe et blanc, portant la mention «AN» et «1» gravée d'un côté.

En plus de l'ingrédient actif anastrozole, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

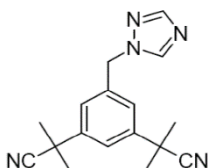
CCP-ANASTROZOLE est offert en bouteilles de 30, 100 et 1000 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 (3 x 10) comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

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



#### Propriétés physicochimiques :

L'anastrozole est une fine poudre allant du blanc au blanc cassé, modérément soluble dans l'eau (0,53 mg/mL à 25 °C) dépendant du pH pour un pH de 1 à 4, mais indépendant du pH par la suite.

pH	mg/ml
1,0	2,26
2,0	0,05
3,0	0,06
4,0	0,06
5,0	0,04
6,0	0,04
6,8	0,04

L'anastrozole est franchement soluble dans le méthanol, l'acétone, l'éthanol et le tétrahydrofurane, et très soluble dans l'acétonitrile. Le profil de solubilité de l'anastrozole dans différents solvants (à environ 25°C) est décrit ci-dessous:

Solvant	mg/ml
Méthanol	1000
Alcool isopropylique	62,5
Acétone	833
Chloroforme	1111

Diméthylformamide	1250
Toluène	55,6
Benzène	285,7
Acétate d'éthyle	357

Anastrozole est optiquement inactif; sa molécule ne comporte pas de centres chiraux et donc pas de chiralité. Deux formes polymorphes ont été identifiées et nommées « Forme-I » et « Forme-II ». La substance médicamenteuse produite pour cette présentation est la Forme-II.

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude randomisée, double permutation sur la bioéquivalence d'une dose de 1 mg, administrée à jeun, d'anastrozole (CellChem Pharmaceuticals Inc.) et d'Arimidex® (anastrozole à 1mg) (AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA) a été menée chez des femmes ménopausées en santé et âgées entre 45 et 64 ans. Les données provenant de 19 patientes qui ont terminé l'étude sont présentées ci-dessous :

Anastrozole (1 x 1 mg) À partir des données mesurées <b>non corrigées en fonction de la teneur mesurée (activité)</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Anastrozole*	Arimidex®†	Ratio des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90% (%)
l'ASC <sub>0-72h</sub> (pg.h/mL)	501830,55	502010,24	99,96	98,37 - 101,58
	509179,05 (15,83%)	511276,24 (16,94)		
C <sub>max</sub> (pg/ml)	16100,00	15867,88	101,46	98,62 - 104,38
	16387,11 (13,26)	16033,55 (11,05)		
T <sub>max</sub> (hr)	1,47 (30,55)	1,45 (34,08)		

\* Produit de test : CCP-Anastrozole, CellChem Pharmaceuticals Inc.

† Référence du produit : Arimidex® AstraZeneca Pharmaceuticals LP, acheté aux États-Unis

§ Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) seulement

L'ASC<sub>1</sub> et T<sub>1/2</sub> ne sont pas signalés, ces paramètres n'ont pas pu être estimés avec précision dû à une longue demi-vie de l'ingrédient actif et le design de l'étude.

## Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées

### 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 ATAC (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 l'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. Cependant, au moment de l'analyse primaire (avec 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. Par conséquent le volet traitement d'association a été éliminé de l'étude, ce qui a laissé 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 principaux critères d'évaluation étaient la survie sans maladie et l'innocuité. La survie sans maladie inclut les récurrences locorégionales (y compris les nouveaux cancers du sein primitifs ipsilatéraux) et les récurrences à distance, ainsi que des nouvelles tumeurs primitives contralatérales et le décès toutes causes. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans maladie à distance (délai avant la récurrence à distance ou le décès toutes causes), l'incidence de nouveaux cancers du sein primitifs contralatéraux et la survie globale. L'analyse primaire de la survie sans maladie devait avoir lieu après 352 événements par groupe de traitement, elle s'est produite après un suivi médian de 33 mois; l'analyse principale de la survie devait avoir lieu après un total de 352 événements par groupe de traitement et s'est produite après un suivi médian de 68 mois.

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 de l'étude ATAC**

Caractéristiques démographiques	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 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
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
Tamoxifène en traitement néoadjuvant	1,6	1,6
Taille de la tumeur primitive (%)		
T1 (< 2 cm)	63,9	62,9
T2 (> 2 cm et < 5 cm)	32,5	34,2
T3 (> 5 cm)	2,7	2,2
Statut ganglionnaire (%)		
Ganglions positifs	34,9	33,6
1-3 (nombre de ganglions)	24,5	24,5
4-9	4,5	6,4
> 9	2,9	2,7
Grade tumoral (%)		
Bien différencié	20,8	20,5
Moyennement différencié	46,8	47,8
Peu différencié/non différencié	23,6	23,3
Non évalué/noté	8,7	8,4

1 Comprend les patientes dont la tumeur était à récepteurs œstrogéniques (RE) positifs ou à récepteurs de la progestérone (RP) positifs ou les deux.

2 Comprend les patientes dont la tumeur était à RE négatifs et à RP négatifs.

3 Comprend toutes les autres patientes de statut inconnu quant aux récepteurs.

4 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.

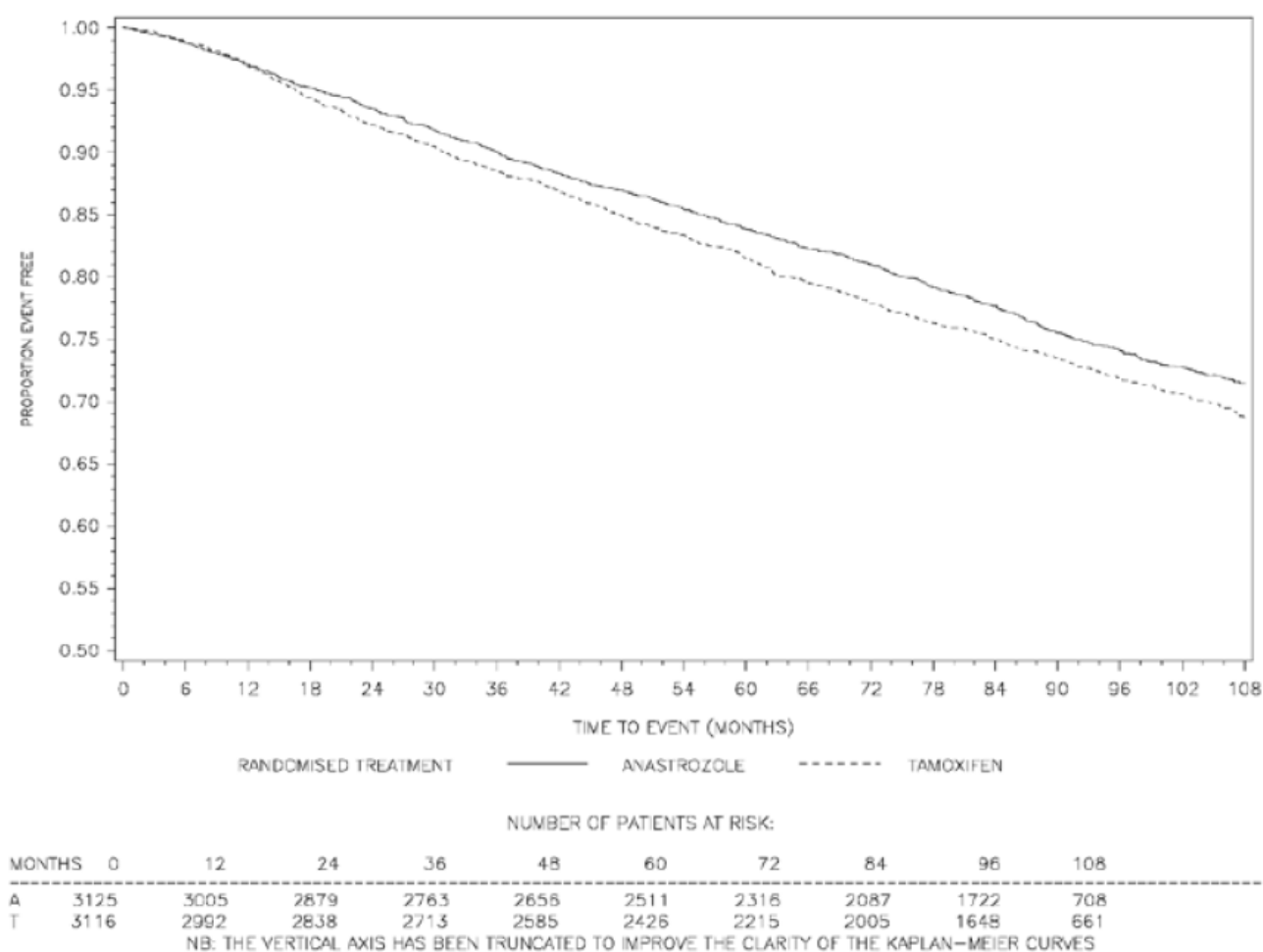
## Résultats de l'étude

Les patientes dans l'essai ATAC ont maintenant été traitées pendant une période médiane de 60 mois (5 ans) et suivies pendant une période médiane de 100 mois. L'analyse primaire a été réalisée après un suivi médian de 33 mois; les analyses les plus récentes ont eu lieu à un suivi médian de 68 mois et de 100 mois.

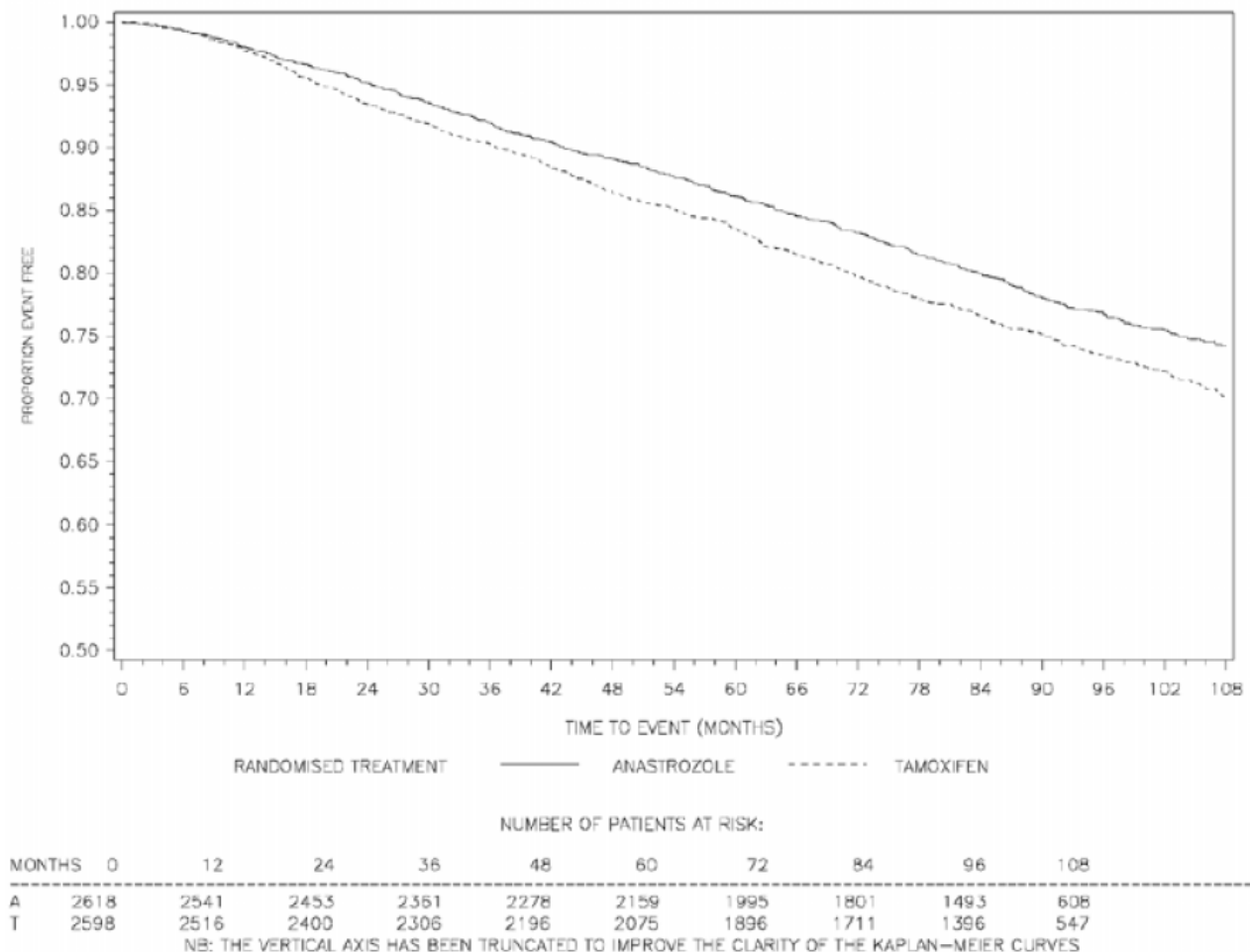
Dans l'évaluation de la survie sans maladie, l'anastrozole était supérieur au tamoxifène dans la population selon l'intention de traiter avec une réduction significative de 17 % sur le plan statistique du risque de récurrence ou de décès toutes causes ( $p = 0,01$ ) lors de l'analyse primaire (à un suivi médian de 33 mois) et de 13 % à un suivi médian de 68 mois ( $p = 0,01$ ). À un suivi médian de 100 mois, la supériorité statistique d'anastrozole s'est maintenue, celui-ci ayant réduit de 10 % le risque de récurrence ou de décès toutes causes ( $p = 0,0252$ ). Dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (qui représentait environ 84 % de la population de l'étude), il y a eu une réduction significative de 22 % du risque de récurrence ou de décès toutes causes ( $p = 0,006$ ) lors de l'analyse primaire, de 17 % ( $p = 0,005$ ) lors de l'analyse à 68 mois et de 15 % ( $p = 0,0027$ ) lors de l'analyse à 100 mois. Ces résultats démontrent que l'anastrozole a un effet rémanent, les bienfaits de ce produit sur le plan de l'efficacité ayant persisté après la fin du traitement, autant dans la population selon l'intention de traiter que dans la population à récepteurs hormonaux positifs. La différence absolue de la survie sans maladie a continué d'augmenter, passant de 2,4 % après 68 mois à 2,8 % après 100 mois dans la population selon l'intention de traiter et de 2,5 % après 68 mois à 4,1 % après 100 mois dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs.

Les figures 2 et 3 présentent les probabilités selon la courbe de Kaplan-Meier de survie sans maladie telle que définie dans le protocole pour la population selon l'intention de traiter, et le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs.

**Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence dans la population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter**



**Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans récurrence chez les patientes dont la tumeur était à récepteurs hormonaux positifs**



L'analyse de suivi après traitement continu a démontré un avantage significatif d'anastrozole sur le tamoxifène pour ce qui est du délai avant la récurrence, autant dans la population selon l'intention de traiter (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,81; IC à 95 % : 0,73 à 0,91;  $p = 0,0004$ ) que dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,76; IC à 95 % : 0,67 à 0,87;  $p = 0,0001$ ), ainsi que du délai avant la récurrence à distance, à la fois dans la population selon l'intention de traiter (RRI : 0,86; IC à 95 % : 0,75 à 0,98;  $p = 0,022$ ) et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,84; IC à 95 % : 0,72 à 0,97;  $p = 0,022$ ). De plus, l'anastrozole s'est révélé significativement supérieur au tamoxifène pour ce qui est de la réduction du risque de cancer du sein controlatéral invasif, aussi bien dans la population selon l'intention de traiter (RRI : 0,68; IC à 95 % : 0,49 à 0,94;  $p = 0,02$ ) que dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs (RRI : 0,60; IC à 95 % : 0,42 à 0,85;  $p = 0,004$ ).

L'anastrozole à 1 mg ne s'est pas montré supérieur au tamoxifène à 20 mg sur le plan de la survie. Dans l'analyse primaire de la survie après une période médiane de traitement de 68 mois, 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 %). 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. Dans la population selon l'intention de traiter, la différence du nombre de décès non attribuables au cancer du sein avant récurrence entre les deux groupes de traitement était faible (différence absolue de 1,1 %; A = 8,9 %, T = 7,8 %). Le déséquilibre le plus important 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)

Système de l'organisme et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART	Nombre (%) de patientes			
	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>

a En plus des nouveaux cancers primitifs répertoriés ci-dessus, les nouveaux cancers primitifs suivants ont été signalés comme effets 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.

b Ces 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).

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

d Ces 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 (Thésaurus des effets indésirables).

n = Nombre de patientes traitées.

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.

Les résultats relatifs aux critères d'évaluation dans la population selon l'intention de traiter et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs obtenus lors de l'analyse primaire, à la fin du traitement de 5 ans et à 100 mois, sont présentés au tableau 11. La fréquence des événements individuels dans la population selon l'intention de traiter et dans le sous-groupe à récepteurs hormonaux positifs lors de l'analyse effectuée à 100 mois est présentée au tableau 12.

**Tableau 11 Résumé des critères d'évaluation de l'étude ATAC**

	Analyse à 33 mois (données se terminant le 29 juin 2001)				Analyse à 68 mois (données se terminant le 31 mars 2004)				Analyse à 100 mois (données se terminant le 31 mars 2007)			
	Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	Anastrozole à 1 mg (N=3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (N=2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (N=3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (N=2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (N=3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (N=2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)
<b>Survie sans maladie (nombre d'événements)</b>	318	379	217	272	575	651	424	497	817	887	619	702
<i>RRI (IC à 95 % bilatéral)</i>	0,83 (0,71 to 0,96)		0,78 (0,65 to 0,93)		0,87 (0,78 to 0,97)		0,83 (0,73 to 0,94)		0,90 (0,82 to 0,99)		0,85 (0,76 to 0,94)	
Valeur p	0,01		0,005		0,01		0,005		0,0252		0,0027	
<b>Délai avant la récurrence (nombre d'événements)</b>	240	298	153	204	402	498	282	370	538	645	391	494
<i>RRI (IC à 95 % bilatéral)</i>	0,80 (0,67 à 0,94)		0,73 (0,59 à 0,90)		0,79 (0,70 à 0,90)		0,74 (0,64 à 0,87)		0,81 (0,73 à 0,91)		0,76 (0,67 à 0,87)	
Valeur p	0,009		0,004		0,0005		0,0002		0,0004		0,0001	
<b>Survie sans récurrence à distance (nombre d'événements)</b>	267	299	185	212	500	530	370	394	N/D	N/D	N/D	N/D
<i>RRI (IC à 95 % bilatéral)</i>	0,89 (0,74 à 1,07)		0,86 (0,69 à 1,08)		0,94 (0,83 à 1,06)		0,93 (0,80 à 1,07)		N/D		N/D	
Valeur p	0,2		0,1		0,3		0,3		N/D		N/D	

	Analyse à 33 mois (données se terminant le 29 juin 2001)				Analyse à 68 mois (données se terminant le 31 mars 2004)				Analyse à 100 mois (données se terminant le 31 mars 2007)			
	Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs		Population selon l'intention de traiter		Population à récepteurs hormonaux positifs	
	Anastrozole à 1 mg (n=3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n=2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (n=3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n=2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole à 1 mg (n=3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole à 1 mg (n=2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)
Survie sans maladie (nombre d'événements)	14	33	11	30	35	59	26	54	61	87	50	80
Rapport de cotes (IC à 95 % bilatéral)	0,42 (0,22 to 0,79)		0,36 (0,18 to 0,72)		0,59 (0,39 to 0,89)		0,47 (0,30 to 0,76)		0,68 (0,49 to 0,94)		0,60 (0,42 to 0,85)	
Valeur p	0,007		0,004		0,01		0,002		0,02		0,004	
Survie totale (nombre d'événements)	202	203	131	136	411	420	296	301	629	624	472	477
RRI (IC à 95 % bilatéral)	Non calculé				0,97 (0,85 à 1,12)		0,97 (0,83 à 1,14)		1,00 (0,89 à 1,12)		0,97 (0,86 à 1,11)	
Valeur p	(nombre insuffisant de manifestations à la date limite pour effectuer une analyse)				0,7		0,7		0,99		0,68	
Délai avant la récurrence (nombre d'événements)	Pas analysé lors de l'analyse de 33 mois				324	375	226	265	424	487	305	357
RRI (IC à 95 % bilatéral)					0,84 (0,74 à 0,99)		0,84 (0,74 à 0,99)		0,86 (0,74 à 0,99)		0,84 (0,72 à 0,97)	
Valeur p					0,427		0,559		0,022		0,022	

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

N/D = Non disponible



**Tableau 12 Toutes les instances de récurrence et de décès (données se terminant le 31 mars 2007; suivi médian de 100 mois)**

	Nombre (%) de patientes							
	Population selon l'intention de traiter				Population à récepteurs hormonaux positifs			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3125)		Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)		Anastrozole à 1 mg (n = 2618)		Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	
<b>Récurrences locorégionales<sup>a,b</sup></b>	<b>155</b>	<b>(5,0)</b>	<b>184</b>	<b>(5,9)</b>	<b>102</b>	<b>(3,9)</b>	<b>130</b>	<b>(5,0)</b>
Douleurs thoraciques	56	(1,8)	66	(2,1)	37	(1,4)	47	(1,8)
Cancer du sein ipsilatéral <sup>c</sup>	56	(1,8)	73	(2,3)	38	(1,5)	56	(2,2)
Ganglions axillaires	27	(0,9)	39	(1,3)	20	(0,8)	28	(1,1)
Autres ganglions régionaux <sup>d</sup>	31	(1,0)	43	(1,4)	16	(0,6)	28	(1,1)
<b>Récurrence controlatérale<sup>e</sup></b>	<b>61</b>	<b>(2,0)</b>	<b>87</b>	<b>(2,8)</b>	<b>50</b>	<b>(1,9)</b>	<b>80</b>	<b>(3,1)</b>
Invasif	42	(1,3)	68	(2,2)	36	(1,4)	63	(2,4)
Carcinome canalaire <i>in situ</i>	15	(0,5)	9	(0,3)	10	(0,4)	8	(0,3)
Inconnues	4	(0,1)	10	(0,3)	4	(0,2)	9	(0,3)
<b>Récurrences à distance<sup>a</sup></b>	<b>333</b>	<b>(10,7)</b>	<b>389</b>	<b>(12,5)</b>	<b>250</b>	<b>(9,5)</b>	<b>294</b>	<b>(11,3)</b>
Os/tissus mous	213	(6,8)	226	(7,3)	170	(6,5)	182	(7,0)
<b>Os</b>	<b>208</b>	<b>(6,7)</b>	<b>223</b>	<b>(7,2)</b>	<b>166</b>	<b>(6,3)</b>	<b>180</b>	<b>(6,9)</b>
Tissus mous	8	(0,3)	8	(0,3)	6	(0,2)	6	(0,2)
Viscérale	239	(7,6)	290	(9,3)	165	(6,3)	215	(8,3)
Pulmonaire	110	(3,5)	140	(4,5)	78	(3,0)	95	(3,7)
Hépatique	82	(2,6)	144	(4,6)	61	(2,3)	113	(4,3)
Autre	74	(2,4)	81	(2,6)	49	(1,9)	63	(2,4)
<b>Décès toutes causes</b>	<b>629</b>	<b>(20,1)</b>	<b>624</b>	<b>(20,0)</b>	<b>472</b>	<b>(18,0)</b>	<b>477</b>	<b>(18,4)</b>
Décès après une récurrence	350	(11,2)	382	(12,3)	245	(9,4)	269	(10,4)
Décès sans récurrence	279	(8,9)	242	(7,8)	227	(8,7)	208	(8,0)

a Une patiente peut figurer dans plus d'une catégorie.

b Les patientes qui ont présenté une récurrence à distance ou un nouveau cancer du sein primitif (controlatéral) le même jour que la récurrence locorégionale sont incluses dans ce tableau, mais ont été comptées soit dans les récurrences à distance, soit dans les nouveaux cancers du sein primitifs (controlatéraux), respectivement, dans le résumé sur la survie sans maladie (définition précisée dans le protocole).

c Inclut le carcinome canalaire *in situ* et les nouveaux cancers du sein primitifs ipsilatéraux.

d Inclut les cancers mammaires sus-claviculaires et internes.

e Les nouveaux cancers du sein primitifs survenus après une récurrence locorégionale ou à distance ont été exclus de cette variable.

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

### **Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées - Évaluation de la densité osseuse**

Dans les phases III/IV de l'étude SABRE, 234 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez qui un traitement par anastrozole était prévu, ont été divisées en groupes en fonction de leur niveau de risque, soit un risque faible (score T > -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 > -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 pris des suppléments de calcium et de la vitamine D. Les patientes du groupe à risque faible ont reçu anastrozole seul, ce les du groupe à risque modéré ont reçu anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) ou anastrozole et un placebo, et celles du groupe à risque élevé ont reçu

anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate). La principale variable évaluée dans l'étude SABRE 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 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 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 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 anastrozole en monothérapie n'a été associé à aucune variation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois (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 statistiquement significative (variation estimée en pourcentage de -2,07 %; IC à 95 % : -3,60, -0,53;  $p = 0,0109$ ).

**Tableau 13 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>	au départ MG (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 randomisée						
N <sup>a</sup>	au départ MG (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	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	0,98	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>	au départ MG (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

a Patientes dont les mesures ont été prises au début de l'étude et à la visite prévue à 12 mois.

b 100\*((effet du temps)-1).

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

d Analyse de covariance.

e 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 14). De plus, 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 anastrozole seul et qui a reçu la vitamine D et le calcium, mais une différence a été observée après 24 mois de traitement. Dans le groupe à faible risque, aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été notée après 12 et 24 mois.

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 14 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 Anastrozole + risédronate</b>					
N <sup>a</sup>	au départ MG (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

Groupe à risque modéré : comparaison randomisée							
	N <sup>a</sup>	au départ MG (g/cm <sup>2</sup> )	MG au moment de l'évaluation (g/cm <sup>2</sup> )	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	0,87	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 (0,783, 2,86)	1,02	1,03 (1,02, 1,04)	<0,0001

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

	N <sup>a</sup>	au départ MG (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

a. Patientes dont les mesures ont été prises au début de l'étude et à la visite prévue à 12 mois.

b.  $100 * ((\text{effet du temps}) - 1)$ .

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

d. Analyse de covariance.

e. 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.

### Traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées – Évaluation du profil lipidique

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce participant à l'étude SABRE et qui ont reçu anastrozole seul (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 15).

De plus, aucune variation statistiquement significative n'a été notée entre les valeurs initiales des taux de C-LDL et celles mesurées après 12 mois (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 anastrozole en association avec un bisphosphonate, le risédronate (population soumise à l'analyse secondaire).

Dans les deux populations où le profil lipidique a été évalué, le ratio CT/C-HDL moyen avait diminué après 12 mois, par comparaison aux valeurs initiales. 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, dans la population soumise à l'analyse primaire; 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.

**Tableau 15 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>		
N <sup>a</sup>	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)	-2,91 (-7,20, 1,38)
Valeur p <sup>b</sup>	0,2859	0,0770
<b>C-HDL</b>		
N <sup>a</sup>	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>		
N <sup>a</sup>	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>		
N <sup>a</sup>	54	60
Moyenne (au départ)	1,31	1,40
Moyenne (12 mois)	1,31	1,50
Différence entre les valeurs moyennes	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> Patientes 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 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 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 l'essai 0027, mené surtout en Europe), auxquels ont participé 1021 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Pour recevoir une seule dose quotidienne de 1 mg d'anastrozole ou de 20 mg de tamoxifène, les patientes admissibles ont été randomisées. Ces essais étaient conçus de façon à permettre le regroupement des données obtenues.

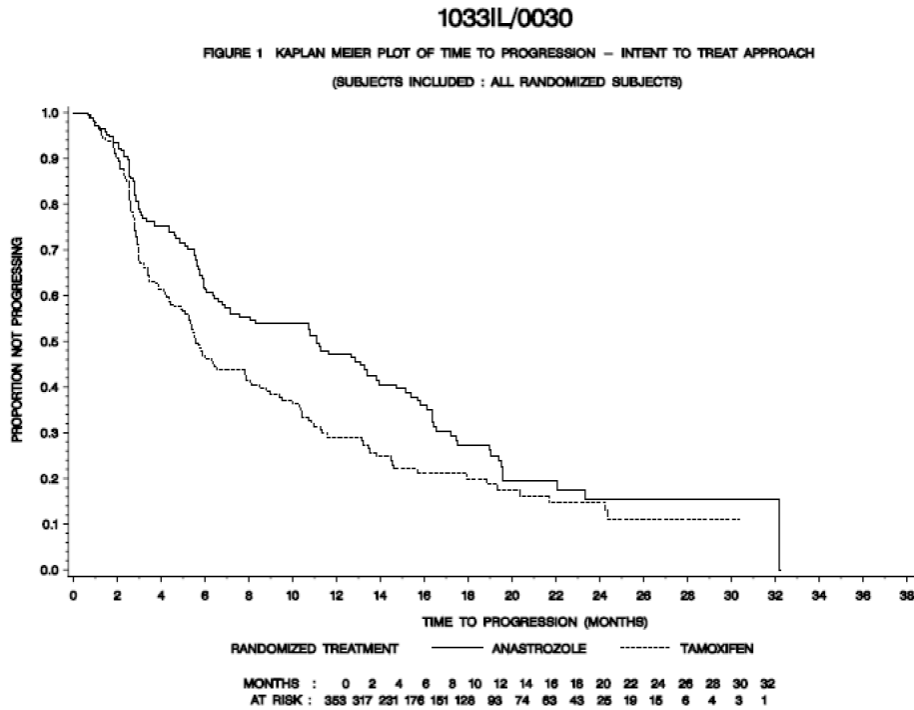
Les caractéristiques démographiques et les autres caractéristiques initiales des deux groupes de traitement étaient similaires et sont présentées au tableau 9. Dans l'essai 0030, la présence de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone avait été établie chez 88,3 % des patientes traitées par 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). Dans l'essai 0030, les résultats d'une analyse non prévue dans le protocole indiquent que l'emploi d'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 4a). 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 4b) 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 4c). Dans l'analyse rétrospective des données, les patientes de l'essai 0027 ayant le cancer du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone ont eu un délai médian avant progression plus long lorsque traitées avec l'anastrozole (271 jours) que celles traitées avec le tamoxifène (237 jours) (voir la figure 4d). 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 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. De plus, 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 anastrozole.

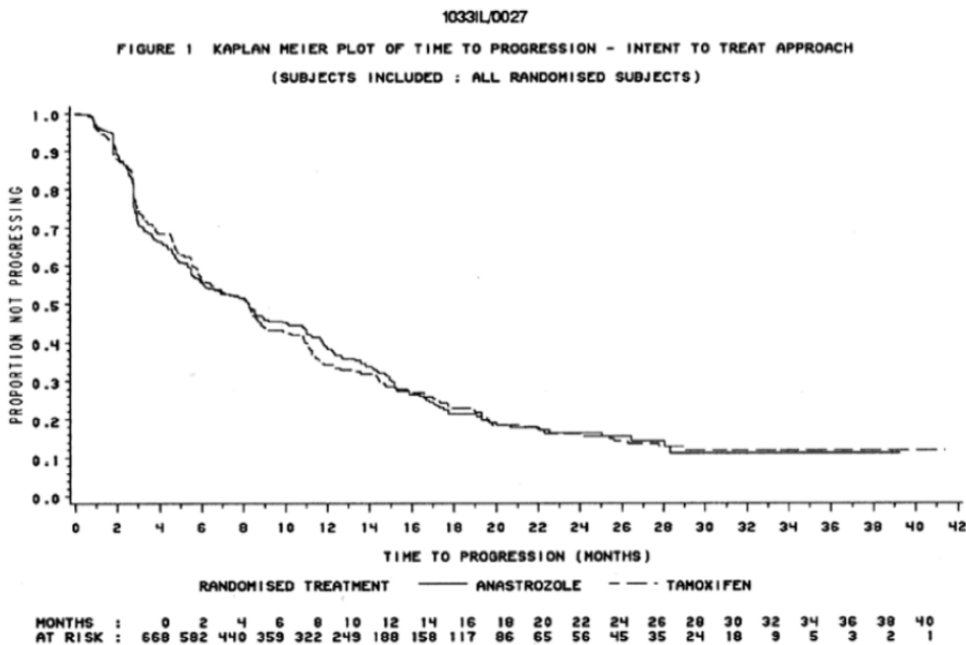
Figure 4 Courbes de Kaplan-Meier du délai avant progression du cancer (population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter);

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.

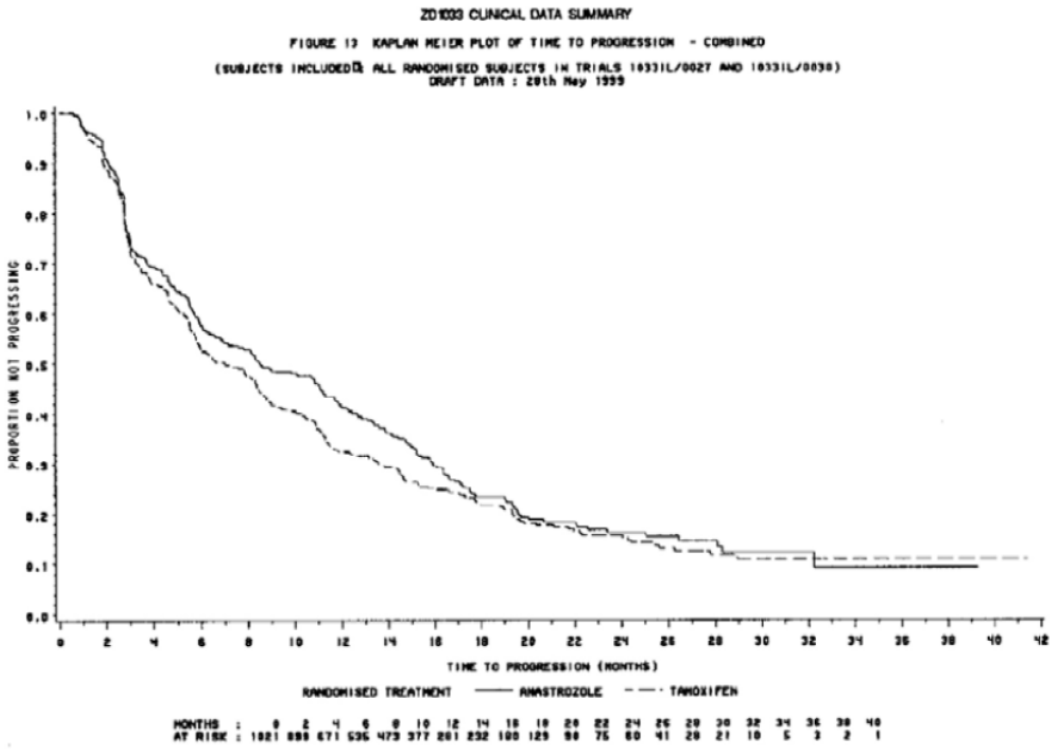
a



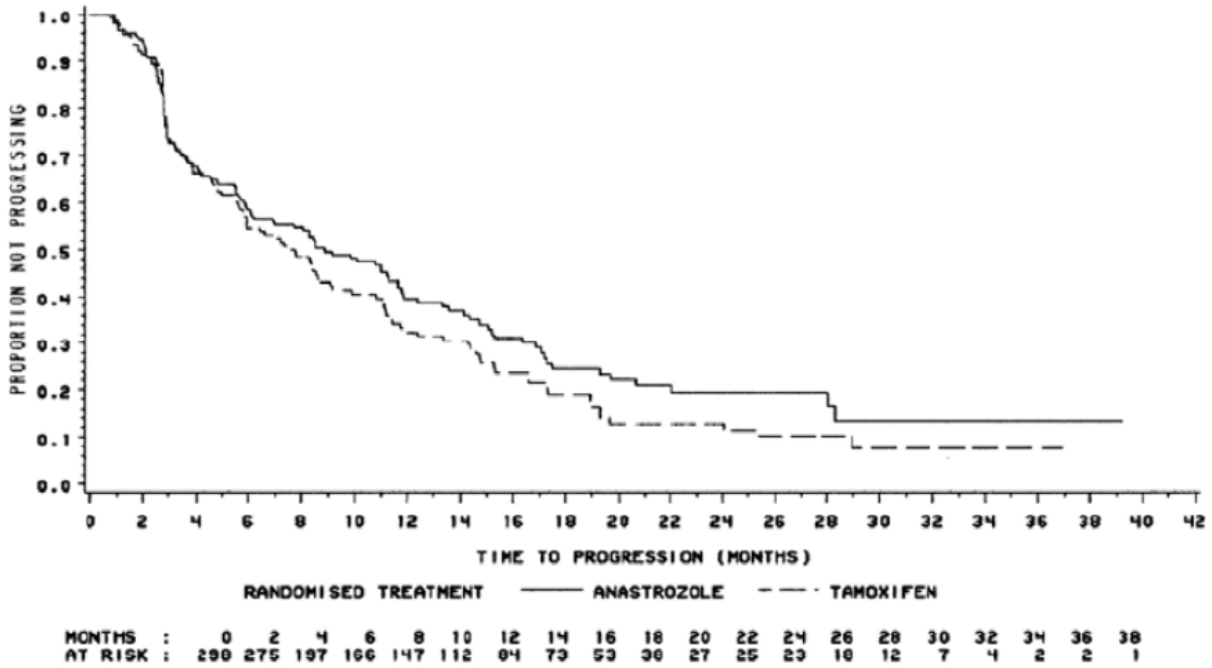
b



c



d





Les résultats relatifs aux paramètres secondaires jusqu'au délai avant l'échec du traitement, à la durée de la réponse et à la 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 16.

**Tableau 16 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)
RC	5 (2,9)	5 (2,7)	19 (5,6)	16 (4,9)	24 (4,7)	21 (4,1)
PR	31 (18,1)	26 (14,3)	93 (27,4)	91 (27,7)	124 (24,3)	117 (22,9)
SM pendant > 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)

RC réponse complète

RP réponse partielle

SM Stabilisation de la maladie

\* test bilatéral p = 0,0098 ; analyse retrospective

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 au moment de l'analyse des données.

### 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 principalement 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 mégestrol à 40 mg. Les études ont été à double insu pour ce qui est d'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 rapports de risques instantanés (RRI) du délai avant progression et les risques relatifs exprimés en odds ratio (OR) 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 rapports de risques instantanés pour la survie ont démontré un prolongement significatif de la survie dans le groupe sous anastrozole à 1 mg par rapport au groupe sous hormonothérapie par acétate de mégestrol.

**Tableau 17 Analyse du délai avant le décès chez les patientes des essais 0004 et 0005 combinés**

Délai avant le décès	Traitement étudié			Rapports de risques instantanés* (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 mégestrol.

Les patientes présentant une tumeur dont les récepteurs des œstrogènes étaient négatifs ont rarement répondu au traitement par anastrozole, mais le nombre de patients dans ce groupe était insuffisant pour une analyse 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. Par conséquent, c'est 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 ovarienne compensatoires marquées. Par conséquent, deux évaluations de l'activité inhibitrice de l'aromatase chez le rat ont été effectuées dans des circonstances où la rétro-inhibition oophoro-hypothalamo-hypophysaire était réduite au minimum, c'est-à-dire une inhibition (dose unique) agissant sur l'ovulation chez les ratte adultes, et l'inhibition de l'hypertrophie utérine chez des ratte sexuellement immatures ayant reçu de l'androstènedione exogène. L'anastrozole a systématiquement 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, chez le macaque, mâle et femelle, l'aromatase est présente dans les tissus périphériques; le macaque mâle permet ainsi 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**

Même si des effets dépendant de l'espèce et du sexe soient observés dans la pharmacocinétique de l'anastrozole, anastrozole 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. Suite à 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 peut s'y attendre en raison de la demi-vie d'élimination et de la posologie quotidienne unique de l'anastrozole, une accumulation de l'ordre de 3 à 4 fois la dose a été observée 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. Tandis que certains métabolites inhibent de façon intrinsèque l'aromatase, ils n'étaient pas détectables dans le plasma où ils agissaient 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 sauf 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. Des études de toxicologie additionnelles incluent deux études de 2 ans sur le pouvoir oncogène, 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**

Des signes de toxicité non spécifique ont été observés chez 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, 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, des signes de toxicité non spécifique ont été notés, 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. La dose maximale dans l'étude de 6 mois chez le chien a été donc fixée à 8 mg/kg/jour.

L'anastrozole est un puissant inhibiteur de l'enzyme aromatase 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. Autres changements d'origine pharmacologique survenus incluaient une réduction du poids de l'hypophyse et des surrénales chez les rats; 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 a été de gravité minimale ou légère et représenterait l'exacerbation d'une affection préexistante, possiblement causée par une légère augmentation de la charge protéique chez ces animaux. En outre, l'hépatomégalie (réversible à l'arrêt du traitement) accompagnée d'hypertrophie centro-lobulaire 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 centro-lobulaire 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. À la dose intermédiaire (3 mg/kg/jour), des changements dégénératifs n'ont pas été constatés 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 changements des paramètres chimiques observés 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. Par contre, 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 n'était accompagné d'aucun intervalle oscillographique ni de changements histopathologiques et son étiologie est inconnue.

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

On a constaté que l'anastrozole traverse la barrière placentaire suite à l'administration orale de 0,1 mg/kg à des rates et à des lapines. Des études chez les rates et les lapines, administrées pendant l'organogenèse, aux doses équivalentes ou supérieures à 0,1 et 0,02 mg/kg/jour respectivement, 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. La tératogénicité n'a pas été observée chez les petits de rates auxquelles on a administré des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. L'anastrozole a provoqué l'arrêt de la gestation à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour chez les lapines. La tératogénicité n'a pas été observée chez les lapines recevant 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. Chez les femelles, des hausses liées à la dose ont été notées dans les incidences d'hyperplasie ovarienne et utérine. Les valeurs de l'ASC<sub>0.24 h</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 avec une dose de 25 mg/kg/jour.

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. Chez les souris femelles, une hausse proportionnelle à la dose de l'incidence d'hyperplasie du stroma ovarien a également été observée. Ces changements ovariens sont considérés 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>0.1</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.

Des études supplémentaires ont été menées afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la formation de tumeurs hépatiques et thyroïdiennes chez le rat.

Dans la première étude, des rates recevant des doses d'anastrozole de 25 mg/kg/jour 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. Il a été conclu que l'anastrozole, connu pour ces propriétés d'induction enzymatique du cytochrome P<sub>450</sub> dans le foie du rat, 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 T<sub>4</sub> 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.

Le spectre des changements biologiques notés dans le foie et la thyroïde des rats est semblable à celui signalé dans la littérature médicale après l'administration de phénobarbital, un carcinogène non génotoxique. Il a été 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, AstraZeneca a mené une étude 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.

## REFERENCES

1. ATAC (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. ATAC 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 ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trial Efficacy and Safety Update Analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-1810.
3. ATAC Trialists'Group.  
Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60- 62.
4. ATAC Trialists' Group.  
ATAC (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. Bonneterre 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. Bonneterre J, Thurlimann 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. Bonneterre J, Thurlimann BJK, Robertson JFR.  
Preliminary results of a large comparative multi-centre clinical trial comparing the efficacy and tolerability of Arimidex (anastrozole) and Tamoxifen (TAM) in postmenopausal women with advanced breast cancer (ABC). [abstract]. *Euro Journal of Cancer* 1999; 35 (suppl. 4): 313.
8. Brodie AMH.  
Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1994; 49(4-6):281-287.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. Duffy SR, Greenwood M.  
The endometrial cancer data from the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial indicates a protective effect of anastrozole (Arimidex) upon the endometrium. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;82(Suppl 1):S29, Abs 134.
15. 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.
16. Fallowfield L, Cella D. Assessing the quality of life (QOL) of postmenopausal (PM) women randomized into the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer (BC) trial. Program/proceedings - American Society of Clinical Oncology 2002;21(1):40A, Abs 159.
17. Geisler J, Berntsten H, Ottestad L, Lindtjorn B, Dowsett M, Lonning PE.  
Neoadjuvant treatment with anastrozole ('ARIMIDEX') causes profound suppression of intra-tumor estrogen levels [abstract]. *Proc ASCO* 1999;18: 82a, (Abstract 311).
18. Goss PE, Gwyn KMEH. Current perspectives on aromatase inhibitors in breast cancer. *Journal Clin Oncology* 1994; 12(11):2460-2470.
19. Järhult J. Anastrozole can cause severe hypercalcaemia mimicking primary hyperparathyroidism. *Breast Cancer*; 2011 Feb 3, DOI 10.1007/s12282-011-0253-x.
20. Locker GY, Eastell R.  
The time course of bone fractures observed in the ATAC ('Arimidex', Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. Program/proceedings - American Society of Clinical Oncology 2003;22:25, Abs 98.
21. Nabholz JM.  
Results of a North American, first-line trial comparing 'Arimidex' with tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer [abstract]. Presented at ECCO 10, the European Cancer Conference, Vienna, Austria; September 15, 1999.
22. 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.
23. 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
24. Plourde PV, Dyroff M, Dukes M.



- 'Arimidex': A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 30(1): 103-111.
25. 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.
  26. Vanden-Bossche H, Moereels H, Koymans LMH. Aromatase inhibitors - mechanisms for non-steroidal inhibitors. *Breast Cancer Research and Treatment* 1994; 30(1):43-55.
  27. 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.*
  28. Zapata E, Zubiaurre L, Bujanda L, Pierola A. Anastrozole-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 7:1233-4.
  29. Product Monograph-ARIMIDEX (anastrozole tablets) 1 mg. AstraZeneca Canada Inc. Date de revision: March 26, 2014.

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

Pr CCP-ANASTROZOLE  
Comprimés d'anastrozole

Le présent dépliant représente la partie III d'une « Monographie de produit » publiée lorsque CCP-ANASTROZOLE a été approuvé pour la vente au Canada, et elle est expressément destinée aux consommateurs. Ce dépliant est un sommaire et ne vous présentera pas tous les détails au sujet de CCP-ANASTROZOLE. Veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Raisons d'utiliser ce médicament :

CCP-ANASTROZOLE est indiqué pour traiter des femmes ménopausiques souffrant de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs dans les conditions suivantes :

- Cancer du sein avancé
- Traitement adjuvant pour le cancer du sein au stade précoce

#### Effets de ce médicament :

Dans le cancer du sein sensible aux hormones, les œstrogènes stimulent la croissance tumorale. Après la ménopause, les œstrogènes continuent à se produire en petites quantités dans d'autres tissus du corps, tels que les seins, les muscles et la graisse. Ces œstrogènes sont produits au moment où les androgènes (hormones synthétisées par les glandes surrénales) interagissent avec l'aromatase, une enzyme naturelle du corps.

L'anastrozole appartient au groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase; il fonctionne en inhibant l'enzyme aromatase, ce qui, par la suite, supprime la production d'œstrogènes pouvant stimuler la croissance tumorale. La suppression de la production d'œstrogènes peut aider à réduire la croissance du cancer du sein et ralentir sa récurrence.

Par adjuvant, on entend «un additif». Dans le cadre du cancer du sein au stade précoce, cela signifie qu'après le traitement principal, un traitement additionnel sera requis. La raison est que, à la suite d'une chirurgie, une petite quantité de cellules cancéreuses peuvent rester dans le corps. Ces cellules peuvent se multiplier et se répandre. Le traitement adjuvant est administré afin de prévenir ou ralentir la multiplication et la propagation de ces cellules. Le but du traitement adjuvant avec CCP-ANASTROZOLE est d'aider à ralentir la récurrence du cancer du sein. La chimiothérapie cytotoxique, la radiation et le traitement hormonal sont trois formes courantes de traitement adjuvant.

#### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique à l'ingrédient actif anastrozole ou à tout ingrédient non médicamenteux de CCP-ANASTROZOLE. Si vous croyez que vous pourriez être allergique,

demandez conseil à votre médecin.

- Si vous êtes enceinte ou allaitez.

#### Ingrédient médicamenteux de ce médicament :

Anastrozole

#### Les principaux ingrédients non médicamenteux de ce médicament :

hypromellose, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, polyéthylène glycol, povidone, glycolate d'amidon sodique et dioxyde de titane.

#### Formes posologiques de Anastrozole:

Chaque comprimé de CCP-ANASTROZOLE contient 1 milligramme d'anastrozole.

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

CCP-ANASTROZOLE ne doit pas être utilisé chez les femmes préménopausiques.

CCP-ANASTROZOLE ne doit pas être utilisé chez les enfants.

Les patients ayant des problèmes hépatiques ou rénaux, ainsi que les patients souffrant d'ostéoporose ou qui en sont à risque, devront être étroitement surveillés par le médecin.

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

#### **AVANT de commencer à prendre du Anastrozole, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien :**

- Si vous avez un trouble ou une maladie qui pourrait causer des problèmes de cœur, de foie ou de reins.
- CCP-ANASTROZOLE réduit les niveaux des hormones femelles, ce qui pourrait entraîner une perte du contenu minéral des os pouvant réduire leur force et provoquer leur fracture. Avant d'utiliser CCP-ANASTROZOLE, vous devriez parler à votre médecin au sujet de votre risque d'ostéoporose.

Il est peu probable que les comprimés de CCP-ANASTROZOLE affectent votre capacité à conduire une voiture ou à opérer une machine. Cependant, certains patients pourraient se sentir faibles ou ensommeillés de manière occasionnelle. Si tel est le cas, vous ne devriez pas conduire une voiture ni opérer une machine.

### INTERACTIONS CCP ANASTROZOLE

**Veillez parler à votre médecin ou à votre pharmacien AVANT d'utiliser CCP-ANASTROZOLE :**

- Si vous prenez un médicament contenant de l'œstrogène (une hormone femelle). Celui-ci pourrait contrer l'effet de CCP-ANASTROZOLE. Certains produits à base d'herbes contiennent de l'œstrogène.
- Si vous prenez actuellement du tamoxifène.

- Si vous prenez actuellement ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux qui n'ont pas été prescrits par un médecin.

Veillez noter que l'information ci-dessus pourrait être valide également pour les médicaments qui ont été utilisés il y a quelque temps.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CCP-ANASTROZOLE

##### Posologie habituelle :

Suivez les conseils de votre médecin concernant le moment et la manière de prendre CCP-ANASTROZOLE comprimés. La posologie habituelle est d'un comprimé par jour. Avalez le comprimé avec un liquide. Essayez de prendre votre comprimé à la même heure chaque jour.

Pour le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce, on recommande actuellement de prendre CCP-ANASTROZOLE pendant 5 ans.

##### Surdose :

Si vous prenez une dose plus élevée que la dose normale de CCP ANASTROZOLE, communiquez avec votre médecin, votre pharmacien, le centre régional de contrôle des poisons ou l'hôpital le plus près de chez vous.

##### Dose omise :

Prenez la dernière dose omise dès que vous vous en souvenez et assurez-vous de le faire au moins 12 heures avant la prise de la dose suivante. Si moins de 12 heures doivent s'écouler avant la prise de la dose suivante, ne prenez pas la dose omise.

#### EFFETS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

Comme tout médicament, CCP-ANASTROZOLE peut causer des effets indésirables.

Veillez communiquer avec votre médecin immédiatement si l'un ou l'autre des effets suivants se manifeste. Vous pourriez avoir besoin de subir d'autres examens et traitements :

- Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson) avec des lésions, ulcères ou élevures, ce type de réaction cutanée est très rare.
- Réaction allergique avec enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, pouvant causer des difficultés pour avaler et/ou respirer.
- Douleur thoracique ou angor de poitrine à la suite d'une cardiopathie ischémique (réduction du débit sanguin dans les vaisseaux du cœur).
- Inflammation du foie (hépatite). Les symptômes peuvent inclure une vague sensation de malaise, avec ou sans jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), ainsi que de la douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen.
- Si vous ressentez des nausées, vous avez des vomissements et soif, vous devez informer votre médecin. Ces symptômes peuvent indiquer une possible augmentation des niveaux de calcium dans le sang.

#### EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET RÉACTION

Symptôme/ effet	Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
<b>Très fréquent</b> (10 patients ou plus sur 100 risquent d'avoir ces effets)		
Bouffées de chaleur	✓	
Douleur articulaire, raideur articulaire ou fractures des os	✓	
<b>Fréquent</b> (1 à 9 patients sur 100 risquent d'avoir ces effets)		
Faiblesse	✓	
Syndrome du canal carpien (fourmillement, douleur, froidure, faiblesse dans certaines parties de la main)	✓	
Irritation, picotement ou engourdissement de la peau; perte/absence du goût	✓	
Sécheresse vaginale	✓	
Amincissement des cheveux (alopécie)	✓	
Éruption cutanée	✓	
Nausée	✓	
Diarrhée	✓	
Céphalée	✓	
Variations des résultats des analyses sanguines de la fonction hépatique	✓	
Douleur osseuse	✓	
Douleur musculaire	✓	
<b>Rare</b> (1 à 9 patients sur 1000 risquent d'avoir ces effets)		
Saignement vaginal	✓	
Perte d'appétit	✓	
Cholestérol sanguin élevé	✓	
Vomissements	✓	
Somnolence / fatigue	✓	

Symptôme/ effet	Discutez avec votre médecin ou votre pharmacien dans tous les cas	Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
Doigt à ressort	√	
Hépatite	√	√
<b>Très rare</b> (moins de 1 patient sur 10 000 risquent d'avoir ces effets)		
Réactions cutanées graves	√	√
Réactions allergiques	√	√

*Ceci n'est pas une liste complète des effets indésirables. Veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien pour tout effet inattendu lors de la prise de CCP-ANASTROZOLE.*

#### **RANGEMENT DU MÉDICAMENT**

- Gardez hors de la portée des enfants.
- Conservez à température ambiante, 15 C à 30 °C
- Conservez votre CCP-ANASTROZOLE dans le contenant original.
- N'utilisez pas CCP-ANASTROZOLE au-delà de la date de péremption figurant sur la plaquette thermoformée.

#### **SIGNALEMENT DE SEFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable soupçonné d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à l'adresse
- [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect)
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
  - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Health Canada  
Postal Locator 0701E  
Ottawa ON K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet™ Canada à l'adresse : [www.healthcanada.gc.ca/medeffect](http://www.healthcanada.gc.ca/medeffect).

**NOTE : Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.**

#### **POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin ou pharmacien, ou avec un autre professionnel de la santé.

Ce dépliant plus la monographie complétée du produit, préparé pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec CellChem Pharmaceuticals Inc. par :

Téléphone : +1-6132161277

Ce dépliant a été préparé par CellChem Pharmaceuticals Inc., Ottawa, Ontario K2E7V7

Date de révision: 19 juin 2017