MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[PR]BIO-ANASTROZOLE

Comprimés d'anastrozole

Comprimés, 1 mg d'anastrozole, pour administration orale

USP

Inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Saint-Léonard, Quebec
H1P3H8, Canada

Date d'approbation initiale :
25 Octobre 2012

Date de révision :
2026-09-29

Numéro de contrôle : 502331

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur	12/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.4 Administration 5
4.5 Dose omise 5

5 SURDOSAGE 5

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 6

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 6
7.1 Populations particulières 8
7.1.1 Femmes enceintes 8
7.1.2 Femmes qui allaitent 8
7.1.3 Enfants 8
7.1.4 Personnes âgées 8

8 EFFETS INDÉSIRABLES 8
8.1 Aperçu des effets indésirables 8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 19
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 20
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 20

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.5 Interactions médicament-aliment 22
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 22
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 22

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 22

10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 23
10.3 Pharmacocinétique 24
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 25
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 26
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 26
14 ÉTUDES CLINIQUES 27
14.1 Études cliniques par indication 27
Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées 27
Traitement hormonal du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées 41
14.3 Études de biodisponibilité comparatives 45
15 MICROBIOLOGIE 46
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 46
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 49
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Bio-ANASTROZOLE est indiqué pour :

- le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées.

  L'homologation du produit est fondée sur la survie sans maladie supérieure notée à l'emploi de Bio-ANASTROZOLE, par comparaison à celle observée avec le tamoxifène. Cependant, la survie globale n'était pas significativement différente entre les deux traitements (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

- l'hormonothérapie du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation de l'anastrozole chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes tirées des études cliniques et de l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament ne varient pas selon l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patientes qui présentent une hypersensibilité à Bio-ANASTROZOLE, à l'un des ingrédients de ce produit, y compris à l'un des ingrédients non médicinaux ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- Femmes enceintes ou qui allaitent.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Non recommandé chez les femmes non ménopausées, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez ces patientes (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).
- Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale grave devraient être soupesés soigneusement (voir 10.3 Pharmacocinétique).
- Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'ostéoporose ou étant à risque d'ostéoporose devraient être soupesés soigneusement (voir Appareil locomoteur)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Bio-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.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Aucune indication pour l'anastrozole n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (> 65 ans) : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées (voir 1 INDICATIONS).

Modification de la dose en présence d'insuffisance hépatique : Bien que la clairance orale apparente de l'anastrozole ait été réduite chez les sujets cirrhotiques en raison d'une consommation abusive d'alcool, les concentrations plasmatiques d'anastrozole sont demeurées à l'intérieur de l'éventail des concentrations observées dans tous les essais cliniques auprès de patientes sans hépatopathie. Par conséquent, il n'est pas recommandé de modifier la dose dans les cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, bien qu'une surveillance étroite soit préconisée afin de déceler des effets secondaires possibles. L'anastrozole n'a pas été étudié chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique grave. Les risques et les bienfaits potentiels pour ces patientes devraient être soupesés soigneusement avant l'administration de Bio-ANASTROZOLE (voir 10.3 Pharmacocinétique).

Modification de la dose en présence d'insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance rénale. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave devraient tout de même être soupesés soigneusement avant l'administration de Bio-ANASTROZOLE (voir 10.3 Pharmacocinétique).

4.4 Administration

Bio-ANASTROZOLE doit être avalé entier avec un liquide.

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

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

L'expérience clinique sur le surdosage accidentel est limitée. Dans des études animales, une toxicité aiguë a été observée à une dose supérieure à 45 mg/kg (équivalant à 2,7 g). Des essais cliniques ont été effectués avec différentes doses d'anastrozole allant jusqu'à 60 mg, administrées en dose unique à des volontaires en bonne santé de sexe masculin, et jusqu'à 10 mg/jour, administrées à des femmes

ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'anastrozole pouvant causer des symptômes menaçant le pronostic vital n'a pas été déterminée.

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

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose de médicament présumée, contacter votre centre antipoison de la région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé dosé à 1 mg	Lactose monohydraté, Povidone K-30, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, Opadry 02F580025 Blanc

Bio-ANASTROZOLE est un comprimé pelliculé, blanc à blanc cassé, rond, dosé à 1 mg, portant les gravures « AN » et « 1 » sur une face et rien sur l'autre face.

En plus de l'ingrédient actif, l'anastrozole, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : lactose monohydraté, povidone K-30, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, Opadry 02F580025 Blanc.

Formats offerts : Bio-ANASTROZOLE est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés (3 x 10), et en flacons de 30 et 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

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

Appareil cardiovasculaire

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. Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie

ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Les manifestations indésirables graves ont continué d'être consignées pendant la période de suivi sans traitement, et la fréquence des événements cardiovasculaires signalés à l'emploi de l'anastrozole a été analogue à celle notée avec le tamoxifène (3,9 % et 3,7 % respectivement).

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

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

Évaluation de la densité osseuse : Les femmes doivent faire évaluer leur risque d'ostéoporose, laquelle doit être prise en charge conformément aux pratiques locales et aux lignes directrices cliniques.

Appareil locomoteur

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

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

Densité minérale osseuse : Les produits qui diminuent les concentrations d'œstrogènes, dont l'anastrozole, peuvent entraîner une réduction de la densité minérale osseuse, augmentant la possibilité de risque de fractures. Dans l'étude SABRE, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et présentant un risque modéré ou élevé de fracture par fragilité, la prise d'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) peut inhiber la baisse de la densité minérale osseuse (DMO) (voir Évaluation de la densité osseuse).

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

Troubles des tendons : L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération, y compris l'anastrozole, a été associé à des cas de tendinite et de ténosynovite comme il a été signalé dans les études randomisées et contrôlées. Un risque de rupture de tendon a été observé. On a estimé que la survenue d'une tendinite et d'une ténosynovite était peu fréquente, et celle d'une rupture de tendon était rare. Les médecins traitants doivent surveiller les patients qui présentent de tels effets indésirables.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Bio-ANASTROZOLE est contre-indiqué pendant la grossesse.

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

On a constaté que l'anastrozole traverse la barrière placentaire après l'administration orale de 0,1 mg/kg à des rates et à des lapines. Des études sur la rate et la lapine ont montré que l'anastrozole augmente le nombre d'avortements spontanés. Des signes d'effets toxiques chez le fœtus, y compris un retard du développement fœtal, ont été observés chez les rates. Chez les lapines, l'anastrozole a provoqué l'arrêt de la gestation. On n'a pas observé de signe de tératogénicité chez les rates et les lapines. Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Bio-ANASTROZOLE est contre-indiqué pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents, car l'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les propriétés pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été étudiées chez des femmes atteintes d'un cancer du sein et des volontaires ménopausées. La pharmacocinétique de l'anastrozole était similaire dans les deux groupes et n'était pas influencée par l'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les manifestations indésirables sont habituellement d'intensité légère à modérée et entraînent rarement l'abandon du traitement.

L'action pharmacologique de l'anastrozole peut entraîner certains effets prévus. L'arthrite/l'arthralgie, les douleurs/raideurs articulaires et les bouffées de chaleur ont été rapportées très fréquemment (≥ 10 %). Les effets indésirables fréquents (≥ 1 % à < 10 %) sont : asthénie, douleur osseuse, myalgie, syndrome du canal carpien, perturbations sensorielles (y compris paresthésie, perte du goût et altération du goût), sécheresse vaginale, cheveux clairsemés (alopécie), éruption cutanée, nausées, diarrhée, céphalées et hausses des taux de phosphatase alcaline, d'alanine aminotransférase (ALT) et d'aspartate aminotransférase (AST).

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

Dans les essais cliniques, des cas de syndrome du canal carpien ont été signalés en plus grand nombre chez les patientes sous anastrozole que chez les patientes sous tamoxifène. La plupart des cas sont survenus chez des patientes présentant des facteurs de risque identifiables de cette affection. Dans 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 au cours des premières semaines suivant le passage d'un autre traitement hormonal au traitement par l'anastrozole. En cas de persistance des saignements, des évaluations complémentaires devront être envisagées.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux chez les femmes ménopausées

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

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

Les manifestations indésirables qui se sont produites à une fréquence d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou dans les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement sont présentées ci-dessous au tableau 2.

Tableau 2 – Manifestations indésirables observées chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement lors de l'étude ATAC

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par COSTART		Nombre (%) de patients[a]		
	Analyse après 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données se terminant le 31 mars 2004)	
	Anastrozole 1 mg (N=3092)	Tamoxifène 20 mg (N=3094)	Anastrozole1 mg (N=3092)	Tamoxifène 20 mg (N=3094)
Organisme entier				
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)
Douleur thoracique	145 (4,7)	115 (3,7)	200 (6,5)	150 (4,8)
Syndrome grippal	146 (4,7)	164 (5,3)	175 (5,7)	195 (6,3)
Néoplasme	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)
Appareil cardiovasculaire				
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)
Appareil digestif				
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)
Troubles hématologiques et lymphatiques				
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)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Œdème périphérique	236 (7,6)	246 (8,0)	311 (10,1)	343 (11,1)
Gain pondéral	234 (7,6)	236 (7,6)	285 (9,2)	274 (8,9)
Hypercholestérolémie	186 (6,0)	68 (2,2)	278 (9,0)	108 (3,5)
Troubles musculosquelettiques				
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)
Bone pain	158 (5,1)	139 (4,5)	201 (6,5)	185 (6,0)

Tableau 2 – Manifestations indésirables observées chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre groupe durant le traitement ou les 14 jours qui ont suivi la fin du traitement lors de l'étude ATAC

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par COSTART	Nombre (%) de patients[a]			
	Analyse après 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)		Analyse après la fin du traitement de 5 ans (données se terminant le 31 mars 2004)	
	Anastrozole 1 mg (N=3092)	Tamoxifène 20 mg (N=3094)	Anastrozole1 mg (N=3092)	Tamoxifène 20 mg (N=3094)
Trouble articulaire	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)
Troubles du système nerveux				
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)
Troubles respiratoires				
Pharyngite	335 (10,8)	327 (10,6)	443 (14,3)	422 (13,6)
Exacerbation de la toux	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)
Troubles de la peau et des annexes cutanées				
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)
Troubles des organes des sens				
Cataracte spécifiée	107 (3,5)	116 (3,7)	182 (5,9)	213 (6,9)
Troubles génito-urinaires				
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[b]	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 ne sont comptées qu'une seule fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

[b] Hémorragie vaginale sans autre diagnostic.

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

n = nombre de patientes ayant reçu le traitement.

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

Après un suivi médian de 68 mois, on a constaté un taux de fracture de 22 pour 1000 années-patientes avec l'anastrozole et un taux de 15 pour 1000 années-patientes avec le tamoxifène. Dans l'étude ATAC, le taux de fractures de la hanche était semblable pour l'anastrozole et le tamoxifène. Après un suivi médian de 100 mois, des fractures avaient été signalées plus souvent chez les patientes sous l'anastrozole que chez les patientes sous tamoxifène, aussi bien pendant qu'après le traitement (13,7 % vs 10,1 %; voir le tableau 3), mais le taux de fractures est resté stable entre les deux groupes. Au cours de la période de suivi post-traitement, les taux annuels de fractures ont été semblables dans les groupes sous anastrozole et sous tamoxifène, et l'augmentation du taux d'épisodes de fracture notée pendant le traitement n'a plus été observée une fois le traitement terminé, comme le montre la figure 1.

Table 3 Fréquence des fractures (pendant et après le traitement à l'étude)

Catégorie	**Nombre (%) de patients[a]**	
	Analyse mise à jour en 2007 (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)	
	Anastrozole à 1 mg (N=3 092)	**Tamoxifène à 20 mg (N=3 094)**
Graves ou non graves		
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)
Graves		
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)

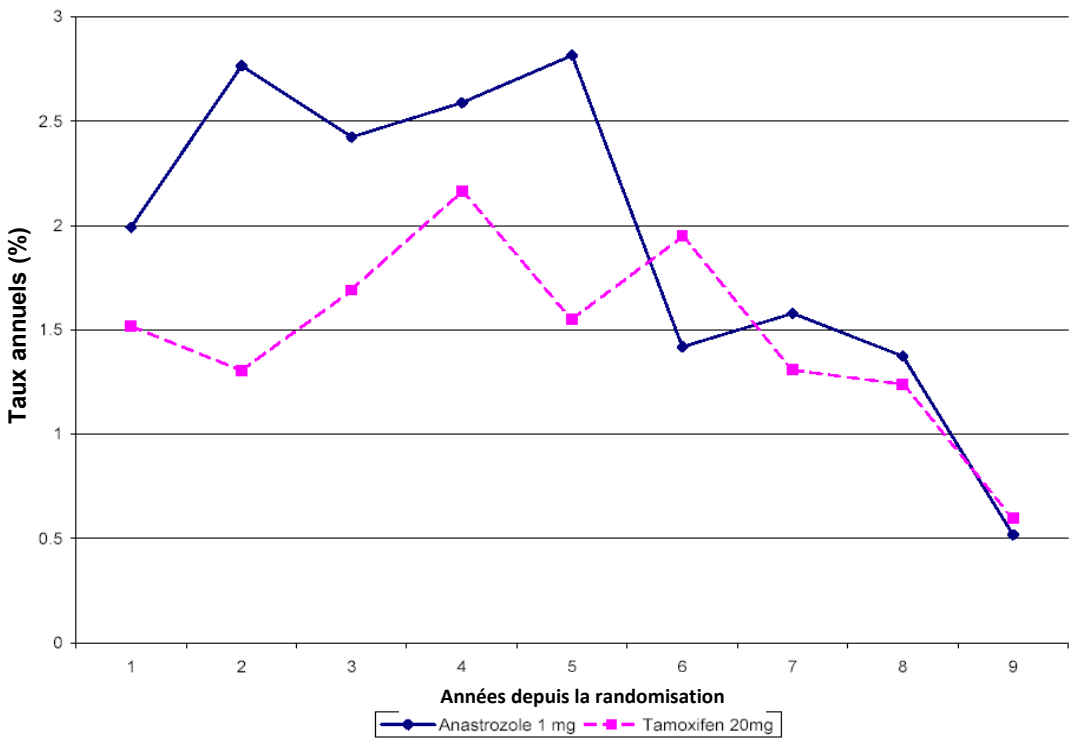
[a] Les patientes ayant présenté plusieurs manifestations dans une même catégorie ne sont comptées qu'une seule fois dans cette catégorie. Les patientes ayant présenté des manifestations dans plus d'une catégorie sont comptées une fois dans chacune de ces catégories.

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

Remarque : Pour la notification des manifestations indésirables consignées après le traitement à l'étude, le fait que la patiente ait présenté ou non une manifestation semblable pendant le traitement n'a pas été pris en compte.

n = nombre de patientes ayant reçu le traitement.

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



Dans l'étude ATAC, des événements cardiovasculaires ischémiques ont été signalés plus fréquemment chez les patientes sous anastrozole que chez les patientes sous tamoxifène, même si la différence n'était pas statistiquement significative (voir le tableau 4). Une évaluation rétrospective a montré que cette différence numérique était associée à un sous-groupe de patientes atteintes d'une cardiopathie ischémique préexistante. Une analyse statistique n'a pu être effectuée dans le cadre de l'évaluation de ce sous-groupe. Entre l'analyse effectuée à 33 mois et celle effectuée à 68 mois, la fréquence des événements cardiovasculaires est également demeurée stable avec le temps entre les deux groupes de traitement. La fréquence des infarctus du myocarde a augmenté de 0,1 % dans le groupe sous anastrozole et de 0,2 % dans le groupe sous tamoxifène; la fréquence des accidents vasculaires cérébraux a augmenté de 0,3 % dans chaque groupe de traitement. Au cours de la période de suivi sans traitement, durant laquelle on a continué de consigner les manifestations indésirables graves, la fréquence des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux a été comparable dans les deux groupes de traitement.

Le tableau 4 résume les manifestations indésirables prédéfinies s'étant produites dans les deux groupes durant le traitement et après la fin du traitement de l'étude.

Tableau 4 – Fréquence des manifestations indésirables prédéfinies dans les deux groupes durant le traitement et après la fin de celui-ci lors de l'étude ATAC*

Effet indésirable	Nombre (%) de patientes[a]			
	Analyse à la fin du traitement de 5 ans (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3092)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3094)	RRA[b]	Valeur p
Bouffées de chaleur	1104 (35,7)	1264 (40,9)	0,80	< 0,0001
Troubles de l'humeur	600 (19,4)	557 (18,0)	1,10	0,2
Fatigue/asthénie	577 (18,7)	544 (17,6)	1,08	0,3
Nausées et vomissements	396 (12,8)	385 (12,4)	1,03	0,7
Écoulements vaginaux	111 (3,6)	407 (13,2)	0,25	< 0,0001
Saignements vaginaux	171 (5,5)	323 (10,4)	0,50	< 0,0001
Douleur/raideur articulaires	1111 (35,9)	922 (29,8)	1,32	< 0,0001
Fractures	340 (11,0)	238 (7,7)	1,48	< 0,0001
Fractures de la colonne vertébrale, de la hanche ou du poignet/Pouteau-Colles	148 (4,8)	112 (3,6)	1,34	0,02
Hanche[c]	37 (1,2)	31 (1,0)	NC	NC
Colonne vertébrale[c]	45 (1,5)	27 (0,9)	NC	NC
Poignet/Pouteau-Colles[c]	72 (2,3)	63 (2,0)	NC	NC
Cataractes	191 (6,2)	219 (7,1)	0,86	0,2
Maladie cardiovasculaire ischémique	137 (4,4)	119 (3,8)	1,16	0,2
Angine de poitrine[c]	75 (2,4)	56 (1,8)	NC	NC
Infarctus du myocarde[c]	42 (1,4)	40 (1,3)	NC	NC
Maladie coronarienne[c]	26 (0,7)	27 (0,9)	NC	NC
Ischémie myocardique[c]	24 (0,8)	16 (0,5)	NC	NC
Thromboembolie veineuse	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[d]	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29	0,02

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

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

b Un risque relatif approché inférieur à 1,00 pour une manifestation indique que le traitement par l'anastrozole à 1 mg est associé à une fréquence réduite de cette manifestation par rapport au tamoxifène à 20 mg.

c Traduction des termes individuels préconisés par le 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.

Traitement hormonal du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées

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

Tableau 5 – Nombre (%) de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0027 et 0030*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	**Anastrozole à 1 mg (n=506)**	**Tamoxifène à 20 mg (n=511)**
Organisme entier		
Asthénie	83 (16,4)	81 (15,9)
Douleur	70 (13,8)	73 (14,3)
Dorsalgie	60 (11,9)	68 (13,3)
Céphalées	47 (9,3)	40 (7,8)
Douleur thoracique	37 (7,3)	37 (7,2)
Syndrome grippal	35 (6,9)	30 (5,9)
Douleur pelvienne	23 (4,5)	30 (5,9)
Appareil cardiovasculaire		
Vasodilatation	128 (25,3)	106 (20,7)
Hypertension	25 (4,9)	36 (7,0)
Appareil digestif		
Nausée	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)
Vomissement	38 (7,5)	36 (7,0)
Anorexie	26 (5,1)	46 (9,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Œdème périphérique	51 (10,1)	41 (8,0)
Troubles musculosquelettiques		
Douleur osseuse	54 (10,7)	52 (10,2)
Troubles du système nerveux		
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)

Tableau 5 – Nombre (%) de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0027 et 0030*

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

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

On a réalisé l'analyse statistique de la fréquence de neuf catégories prédéfinies de manifestations indésirables possiblement attribuables à l'action pharmacologique de l'anastrozole ou du tamoxifène en se fondant sur les profils d'innocuité établis de ces deux produits. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes traités. Les résultats de cette analyse sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 – Nombre (%) de patientes dans les études 0027 et 0030*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg n = 506 (%)	Tamoxifène à 20 mg n = 511 (%)
Organisme entier		
Poussées de progression tumorale	15 (3,0)	18 (3,5)
Troubles cardiovasculaires		
Bouffées de chaleur	134 (26,5)	118 (23,1)
Maladie thromboembolique	23 (4,5)	39 (7,6)
Troubles digestifs		
Troubles gastro-intestinaux	170 (33,6)	196 (38,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Gain pondéral	11 (2,2)	8 (1,6)
Troubles du système nerveux		
Dépression	23 (4,5)	32 (6,3)
Léthargie	6 (1,2)	15 (2,9)
Troubles génito-urinaires		
Sécheresse vaginale	15 (3,0)	13 (2,5)
Saignements vaginaux	5 (1,0)	11 (2,2)

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

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

Traitement du cancer du sein avancé ayant évolué après le traitement au tamoxifène chez les femmes ménopausées

Le tableau 7 présente les manifestations indésirables observées chez plus de 5 % des participantes à l'un ou l'autre des groupes de traitement dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés comparant l'administration de l'anastrozole (à raison de 1 mg ou de 10 mg) et d'acétate de mégestrol (à raison de 160 mg), sans égard au lien de causalité.

Tableau 7 – Nombre (n) et pourcentage de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0004 et 0005*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n=262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n=246) n (%)	Acétate de mégestrol à 160 mg (n=253) n (%)
Organisme entier			
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)
Douleur thoracique	13 (5,0)	18 (7,3)	13 (5,1)
Troubles cardiovasculaires			
Bouffées de chaleur	32 (12,2)	29 (10,6)	21 (8,3)
Troubles digestifs			
Nausée	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)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Œdème périphérique	14 (5,3)	21 (8,5)	28 (11,1)
Gain pondéral	4 (1,5)	9 (3,7)	30 (11,9)
Augmentation de l'appétit	0 (0)	1 (0,4)	13 (5,1)
Troubles musculosquelettiques			
Douleur osseuse	17 (6,5)	26 (11,8)	19 (7,5)
Troubles du système nerveux			

Tableau 7 – Nombre (n) et pourcentage de patientes présentant une manifestation indésirable dans les études 0004 et 0005*

Manifestation indésirable par système ou appareil de l'organisme	Anastrozole à 1 mg (n=262) n (%)	Anastrozole à 10 mg (n=246) n (%)	Acétate de mégestrol à 160 mg (n=253) n (%)
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)
Troubles respiratoires			
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)
Troubles de la peau et des annexes cutanées			
Éruption cutanée	15 (5,7)	15 (6,1)	19 (7,5)
Transpiration	4 (1,5)	3 (1,2)	16 (6,3)
Troubles génito-urinaires			
Hémorragie vaginale	6 (2,3)	4 (1,6)	13 (5,1)

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

L'incidence des groupes de manifestations indésirables suivants, pouvant avoir un lien causal avec un ou les deux traitements en raison de leur pharmacologie, a fait l'objet d'une analyse statistique : gain pondéral, œdème, maladie thromboembolique, troubles gastro-intestinaux, bouffées de chaleur et sécheresse vaginale. Ces six groupes, et les manifestations indésirables comprises dans ces groupes, ont été définis de façon prospective. Les résultats figurent au tableau 8.

Tableau 8 – Nombre (n) et pourcentage de patientes dans les études 0004 et 0005

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

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

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents (≥ 0,1 % à 1 %) sont : saignements vaginaux, doigt à ressort, anorexie, hypercholestérolémie, hypercalcémie, vomissements, somnolence, hépatite et hausses des taux de gammaglutamyltransférase (gamma-GT) et de bilirubine. De rares cas (≥ 0,01 % à 0,1 %) de vascularite cutanée ont été observés. On a aussi rapporté des cas très rares (< 0,01 %) d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et de réactions allergiques, dont l'œdème de Quincke, l'urticaire et l'anaphylaxie. Ces rapports de fréquence proviennent de plusieurs études sur l'anastrozole, ainsi que de rapports postcommercialisation.

Cancer du sein avancé ayant évolué après le traitement au tamoxifène
D'autres manifestations indésirables moins fréquentes (de 2 % à 5 %) rapportées par les patientes recevant de l'anastrozole dosé à 1 mg au cours des deux principaux essais cliniques sont énumérées ci-dessous. Ces manifestations indésirables sont énumérées par système ou appareil de l'organisme et en ordre décroissant de fréquence pour chacune des entrées, sans égard au lien de causalité évalué.

Organisme entier : Syndrome grippal; fièvre; douleur au cou; malaise; blessure accidentelle; infection.

Troubles cardiovasculaires : Hypertension; thrombophlébite.

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

Troubles hématologiques : Anémie; leucopénie.

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

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

Troubles musculosquelettiques : Myalgie; arthralgie; fracture pathologique.

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

Troubles respiratoires : Sinusite; bronchite; rhinite.

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

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

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique
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 l'anastrozole ont été plus nombreuses à présenter un taux de cholestérol sérique élevé que les patientes recevant le tamoxifène (9 % et 3,5 %, respectivement). Dans l'étude SABRE, cependant, qui a été spécifiquement conçue pour évaluer les taux lipidiques chez les patientes recevant l'anastrozole, aucune différence n'a été observée dans les taux de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), de cholestérol total et de triglycérides chez les patientes qui avaient pris l'anastrozole pendant 12 mois, par comparaison aux valeurs mesurées avant l'instauration du traitement. On a observé une hausse statistiquement significative du taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) chez les patientes qui avaient pris de l'anastrozole pendant 12 mois, par comparaison aux valeurs mesurées avant l'instauration du traitement (voir 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 l'anastrozole.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

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

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

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

La dépression a été rapportée comme étant une manifestation indésirable très fréquente dans l'étude ATAC (voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques). Une évaluation de pharmacovigilance après la commercialisation a permis d'établir un lien de causalité entre l'emploi de l'anastrozole et la dépression.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Tendinite et rupture d'un tendon.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'anastrozole inhibe les réactions catalysées *in vitro* par les isoenzymes 1A2, 2C8/9 et 3A4 du cytochrome P450, avec des valeurs de Ki 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'inhibe pas les réactions catalysées *in vitro* par les isoenzymes 2A6 ou 2D6 du cytochrome P450. L'administration d'une dose unique de 30 mg ou de doses multiples de 10 mg d'anastrozole n'a pas eu d'effet sur la clairance de l'antipyrine ni sur la récupération urinaire des métabolites de l'antipyrine. À la lumière de ces résultats *in vitro* et *in vivo*, il apparaît peu probable que l'administration de 1 mg d'anastrozole se traduise par une inhibition cliniquement significative du métabolisme des médicaments administrés en concomitance, catalysé par le cytochrome P450.

Les essais cliniques sur les interactions portant sur l'antipyrine, la cimétidine, le tamoxifène et la warfarine indiquent que l'administration concomitante d'anastrozole et d'autres médicaments risque peu d'entraîner des interactions médicamenteuses médiées par le cytochrome P450 qui soient cliniquement significatives.

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

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Warfarine

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

Bisphosphonates

L'examen de la base de données mondiale de l'innovateur 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 ont montré que l'anastrozole en association avec le risédronate, un bisphosphonate, était bien toléré.

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

L'administration concomitante du tamoxifène et de l'anastrozole n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de tamoxifène ou de N-desméthyltamoxifène; toutefois, elle a réduit les concentrations plasmatiques d'anastrozole de 27 % par rapport à l'administration d'anastrozole seul. Les données sur le traitement d'association par l'anastrozole et le tamoxifène ont 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 que l'on observe chez des patientes traitées par l'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 l'anastrozole. L'association ne s'est pas révélée supérieure à l'anastrozole ou au tamoxifène en monothérapie sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité. Il a donc été décidé de mettre fin au volet traitement d'association de l'étude ATAC.

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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. Chez les femmes ménopausées, la principale source d'œstrogènes circulants (principalement l'estrone) 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 reste à préciser.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

Dans le cadre d'une étude portant sur 14 femmes ménopausées atteintes de tumeurs mammaires localement avancées (stade T3 ou T4), non inflammatoires et porteuses de récepteurs œstrogéniques positifs, l'anastrozole a entraîné une baisse importante des taux intratumoraux d'œstrogènes. Après l'administration d'anastrozole comme traitement principal par voie générale pendant 15 semaines (avant toute intervention chirurgicale locale et/ou radiothérapie), les taux intratumoraux d'estradiol (E_2), d'estrone (E_1) et de sulfate d'estrone (E1S) avaient diminué, pour atteindre respectivement des valeurs moyennes de 11,1 %, de 16,7 % et de 26,6 % par rapport aux taux de départ. De plus, les taux intratumoraux de ces trois substances étaient devenus inférieurs au seuil de détection des analyses chez trois patientes.

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

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

Effets sur la densité minérale osseuse
Dans l'étude SABRE de phase III/IV, les analyses principales 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 réabsorption 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 15). En outre, aucune variation de la DMO de la colonne lombaire n'a été observée dans le groupe à faible risque après 12 mois de traitement avec l'anastrozole seul, conjointement avec la prise de vitamine D et de calcium, mais une différence a été observée après 24 mois de traitement. Aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été notée après 12 et 24 mois dans le groupe à faible risque.

Cette étude fournit la preuve que, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce pour qui un traitement par l'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 (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

Effets sur les lipides
Dans l'étude SABRE, on n'a observé aucun effet sur la lipidémie chez les patientes traitées par l'anastrozole seul et chez celles traitées par l'anastrozole et un bisphosphonate (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

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

10.3 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 ne réduit pas la quantité globale d'anastrozole absorbée.

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

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

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants :** Aucune étude n'a été réalisée pour examiner la pharmacocinétique chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

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

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

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

- **Insuffisance rénale :** Les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole ont été évalués chez des sujets atteints d'insuffisance rénale. La clairance rénale de l'anastrozole diminuait proportionnellement à la clairance de la créatinine et était d'environ 50 % inférieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m_2 ou 0,5 mL/s/1,73 m_2) par comparaison aux sujets témoins. La clairance rénale ne constituant pas une voie d'élimination significative, la clairance orale apparente de l'anastrozole demeure inchangée même en présence d'insuffisance rénale grave. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance rénale. Les risques et les bienfaits potentiels pour les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave devraient être soupesés soigneusement avant l'administration de l'anastrozole.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune instruction particulière pour la manipulation n'est nécessaire.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

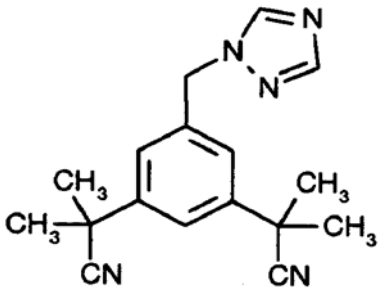
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Anastrozole

Nom chimique : 2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)-1,3-phénylène] bis (2-méthylpropiononitrile) (UICPA)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{19}N_5$; 293,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :
L'anastrozole est une poudre cristalline 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 optiquement inactive; la molécule n'a pas de centre chiral et, donc, aucune chiralité. Deux formes polymorphes ont été identifiées et sont étiquetées en tant que Forme-I et Forme-II. La substance médicamenteuse produite pour cette demande d'homologation est la Forme-II.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des participantes à l'étude clinique sur le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche) en années	Sexe
D5392C00029 (ATAC)	Étude multicentrique, de phase III, randomisée, et à double insu	Comprimé d'anastrozole à 1 mg/placebo correspondant de tamoxifène, une fois par jour Comprimé de tamoxifène à 20 mg/placebo correspondant d'anastrozole, une fois par jour Comprimé d'anastrozole à 1 mg/comprimés de tamoxifène à 20 mg, une fois par jour Durée : au moins 5 ans ou jusqu'à la récidive de la maladie, ou l'arrêt du traitement à l'étude	Total : N = 9366 Anastrozole : (n = 3125) Tamoxifène : (n = 3116) Association : (n = 3125)	Anastrozole : 64,1 (38,1 à 92,8) Tamoxifène : 64,1 (32,8 à 94,9)	Femmes

Une étude multicentrique, de phase III, randomisée et à double insu a comparé l'anastrozole seul à NOLVADEX (tamoxifène) seul et à l'association d'anastrozole et de NOLVADEX en traitement adjuvant du cancer du sein chez les femmes ménopausées. Cette étude, nommée ATAC (*Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination*), a été menée auprès de 9 366 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein opérable. Les patientes ont été réparties au hasard pour recevoir de 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. Toutefois, au moment de l'analyse primaire (à un suivi médian de 33 mois), l'association de l'anastrozole et du tamoxifène ne s'est pas révélée supérieure au tamoxifène sur le plan

de l'efficacité. Le volet traitement d'association a donc été éliminé de l'étude; il ne restait plus que les 6241 patientes qui avaient été randomisées dans les groupes anastrozole et tamoxifène en monothérapie. Ces patientes seront suivies pendant 10 ans après la randomisation.

Les principaux critères d'évaluation étaient la survie sans maladie et l'innocuité. La survie sans maladie était le délai avant le premier des événements suivants : récidives locorégionales (y compris les nouveaux cancers du sein primitifs ipsilatéraux), récidives à distance, nouvelles tumeurs primitives controlatérales et décès toutes causes. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie sans maladie à distance (délai avant le premier des événements suivants : récidive à distance ou décès toutes causes), l'incidence de nouveaux cancers du sein primitifs controlatéraux et la survie globale. L'analyse principale de la survie sans maladie devait avoir lieu après 352 événements par groupe de traitement et 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 10.

Tableau 10 – Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des sujets de l'étude ATAC

Caractéristique démographique	**Anastrozole à 1 mg (n=3125)**	**Tamoxifène à 20 mg (N=3116)**
Âge moyen (années)	64,1	64,1
Intervalle 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<70 ans	38,0	37,1
>70 ans	26,7	27,4
Poids moyen (kg)	70,8	71,1
Statut des récepteurs (%)		
Positif [1]	83,8	83,4
Négatif [2]	7,5	8,0
Autre [3]	8,8	8,6
Autre traitement avant la randomisation (%)		
Mastectomie	47,8	47,3
Traitement de conservation du sein[4]	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 (%)		

Tableau 10 – Caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales des sujets de l'étude ATAC

Caractéristique démographique	Anastrozole à 1 mg (n=3125)	Tamoxifène à 20 mg (N=3116)
Ganglions positifs	34,9	33,6
1-3 (nombre de ganglions)	24,5	24,5
4-9	7,5	6,4
>9	2,9	2,7
Grade tumorale (%)		
Bien différencié	20,8	20,5
Modérément 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 de conservation 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 des études

Les patientes qui participent à 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 eu lieu à 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.

L'évaluation de la survie sans maladie a révélé que l'anastrozole était supérieur au tamoxifène dans la population selon l'intention de traiter; l'anastrozole a produit une réduction significative sur le plan statistique de 17 % du risque de récidive 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 de l'anastrozole s'est maintenue, celui-ci ayant réduit de 10 % le risque de récidive 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), on a constaté une réduction significative de 22 % du risque de récidive 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, aussi bien 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.

La figure 2 et la figure 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 maladie dans la population soumise à l'analyse selon l'intention de traiter

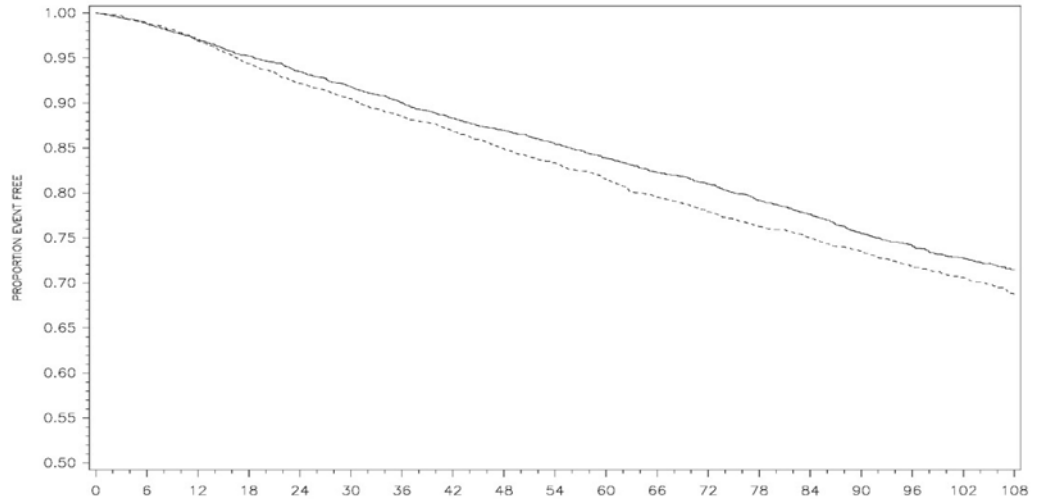
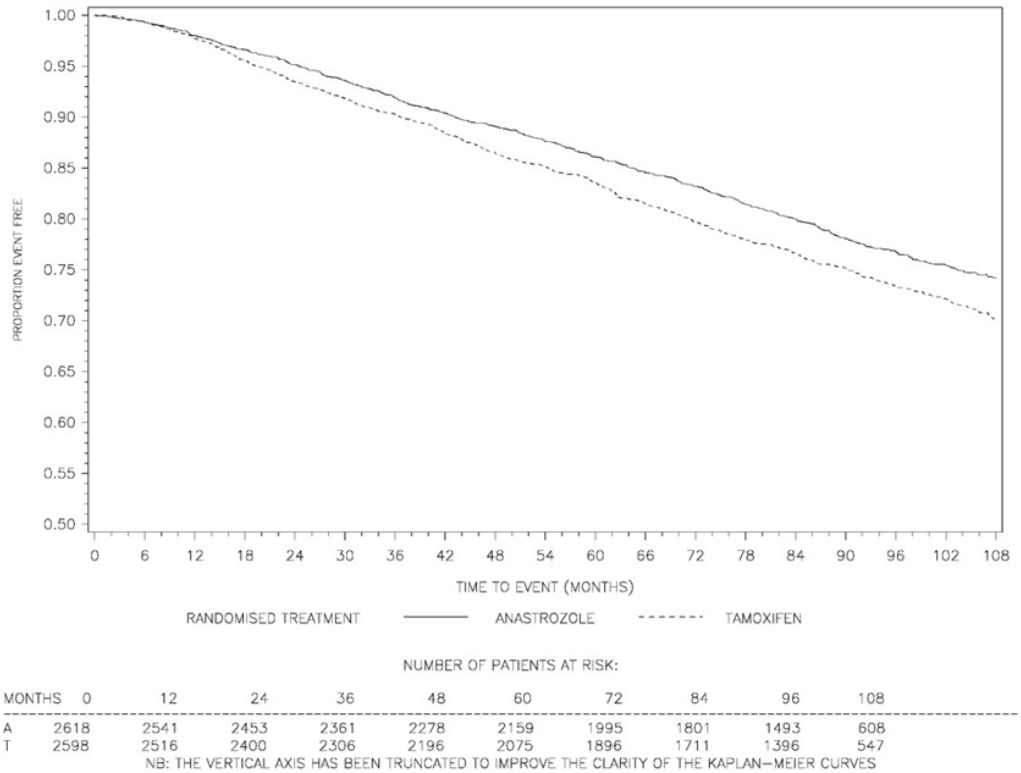


Figure 3 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans maladie chez les patientes dont la tumeur était à récepteurs hormonaux positifs



L'analyse effectuée au cours du suivi, après la fin du traitement, a continué de démontrer un avantage significatif de l'anastrozole sur le tamoxifène pour ce qui est du délai avant la récidive, aussi bien 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 récidive 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). En outre, l'anastrozole s'est révélé significativement supérieur au tamoxifène pour ce qui est de réduire le 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).

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

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

La fréquence des cancers des ovaires et de l'endomètre, ainsi que des mélanomes, a été plus faible dans le groupe sous anastrozole que dans le groupe sous tamoxifène (voir le tableau 11).

Tableau 11 – Fréquence des nouveaux cancers primitifs avant la récidive dans chacun des groupes de traitement (pendant ou après le traitement)

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART	**Nombre (%) de patientes**			
	Analyse mise à jour en 2007 (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3 092)		**Tamoxifène à 20 mg (n = 3 094)**	
Peau – autre que mélanome[a,b]	94	(3,0)	100	(3,2)
Cancer du sein controlatéral[c]	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)

Tableau 11 – Fréquence des nouveaux cancers primitifs avant la récidive dans chacun des groupes de traitement (pendant ou après le traitement)

Appareil/système et manifestation indésirable selon la terminologie préconisée par le COSTART	Nombre (%) de patientes			
	Analyse mise à jour en 2007 (données recueillies jusqu'au 31 mars 2007)			
	Anastrozole à 1 mg (n = 3 092)		Tamoxifène à 20 mg (n = 3 094)	
Lymphome (non hodgkinien)	10	(0,3)	8	(0,3)
Estomac[d]	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[a]	4	(0,1)	23	(0,7)
Col de l'utérus[a]	2	(0,1)	5	(0,2)
Pancréas	2	(0,1)	6	(0,2)
Autre	34	(1,1)	21	(0,7)
TOTAL	**351**	**(11,4)**	**365**	**(11,8)**

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

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

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

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

COSTART = *Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms.*
n = Nombre de patientes ayant reçu le traitement.

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

Le tableau 12 présente 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. 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 13.

Tableau 12 – Résumé des critères d'évaluation de l'étude ATAC

	Analyse à 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)				Analyse à 68 mois (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)				Analyse à 100 mois (données recueillies jusqu'au 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)	318	379	217	272	575	651	424	497	817	887	619	702
RRI (IC à 95 % bilatéral)	0,83 (0,71 à 0,96)		0,78 (0,65 à 0,93)		0,87 (0,78 à 0,97)		0,83 (0,73 à 0,94)		0,90 (0,82 à 0,99)		0,85 (0,76 à 0,94)	
Valeur p	0,01		0,005		0,01		0,005		0,0252		0,0027	
Délai avant la récidive (nombre d'événements)	240	298	153	204	402	498	282	370	538	645	391	494
RRI (IC à 95 % bilatéral)	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	
Survie sans maladie à distance (nombre d'événements)	267	299	185	212	500	530	370	394	ND	ND	ND	ND
RRI (IC à 95 % bilatéral)	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)		ND		ND	
Valeur p	0,2		0,1		0,3		0,3		ND		ND	
Cancer du sein	14	33	11	30	35	59	26	54	61	87	50	80

	Analyse à 33 mois (données recueillies jusqu'au 29 juin 2001)				Analyse à 68 mois (données recueillies jusqu'au 31 mars 2004)				Analyse à 100 mois (données recueillies jusqu'au 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 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole 1 mg (n = 2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole 1 mg (n = 2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)	Anastrozole 1 mg (n = 3125)	Tamoxifène à 20 mg (n = 3116)	Anastrozole 1 mg (n = 2618)	Tamoxifène à 20 mg (n = 2598)
primitif controlatéral (nombre d'événements)												
RRA (IC à 95 % bilatéral)	0,42 (0,22 à 0,79)		0,36 (0,18 à 0,72)		0,59 (0,39 à 0,89)		0,47 (0,30 à 0,76)		0,68 (0,49 à 0,94)		0.60 (0.42 to 0.85)	
Valeur p	0,007		0,004		0,01		0,002		0,02		0.004	
Survie globale (nombre d'événements)	202	203	131	136	411	420	296	301	629	624	472	477
	Non calculé (nombre insuffisant d'événements à la date limite pour effectuer une analyse)								1,00 (0,89 à 1,12)		0,97 (0,86 à 1,11)	
RRI (IC à 95 % bilatéral)					0,97 (0,85 à 1,12)		0,97 (0,83 à 1,14)		0,99		0,68	
Valeur p					0,7		0,7					
Délai avant la récidive à distance (nombre d'événements)	Non analysé à 33 mois				324	375	226	265	424	487	305	357
RRI (IC à 95 % bilatéral)					0,86 (0,74 à 0,99)		0,84 (0,74 à 0,99)		0,86 (0,75 à 0,98)		0,84 (0,72 à 0,97)	
Valeur p					0,0427		0,0559		0,022		0,022	

n = Nombre de patientes randomisées au traitement. ND = Non disponible

Tableau 13 – Total des récidives et des décès (données recueillies jusqu'au 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)	
Récidives locorégionales[a,b]	**155**	**(5,0)**	**184**	**(5,9)**	**102**	**(3,9)**	**130**	**(5,0)**
Paroi thoracique	56	(1,8)	66	(2,1)	37	(1,4)	47	(1,8)
Cancer du sein ipsilatéral[c]	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[d]	31	(1,0)	43	(1,4)	16	(0,6)	28	(1,1)
Récidives controlatérales[e]	**61**	**(2,0)**	**87**	**(2,8)**	**50**	**(1,9)**	**80**	**(3,1)**
Invasives	42	(1,3)	68	(2,2)	36	(1,4)	63	(2,4)
Carcinome canalaire *in situ*	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)
Récidives à distance[a]	**333 (10,7)**		**389 (12,5)**		**250 (9,5)**		**294 (11,3)**	
Os/tissus mous	213 (6,8)		226 (7,3)		170 (6,5)		182 (7,0)	
Os	208 (6,7)		223 (7,2)		166 (6,3)		180 (6,9)	
Tissus mous	8	(0,3)	8	(0,3)	6	(0,2)	6	(0,2)
Viscérales	239 (7,6)		290 (9,3)		165 (6,3)		215 (8,3)	
Pulmonaires	110 (3,5)		140 (4,5)		78 (3,0)		95 (3,7)	
Hépatiques	82 (2,6)		144 (4,6)		61 (2,3)		113 (4,3)	
Autres	74 (2,4)		81 (2,6)		49 (1,9)		63 (2,4)	
Décès toutes causes	**629 (20,1)**		**624 (20,0)**		**472 (18,0)**		**477 (18,4)**	
Décès suivant une récidive	350 (11,2)		382 (12,3)		245 (9,4)		269 (10,4)	
Décès sans récidive	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 récidive à distance ou un nouveau cancer du sein primitif (controlatéral) le même jour que la récidive locorégionale sont incluses dans ce tableau, mais ont été comptées soit dans les récidives 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 récidive locorégionale ou à distance ont été exclus de cette variable.

n = Nombre de patientes randomisées au traitement.

Évaluation de la densité osseuse : Dans l'étude de phases III/IV intitulée « *Study of Anastrozole with the Bisphosphonate RisedronatE* » (SABRE), 234 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs chez qui un traitement par l'anastrozole était prévu ont été

stratifiées en fonction de leur niveau de risque, c'est-à-dire faible (score T ≥ -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 reçu de la vitamine D et du calcium. Les patientes du groupe à faible risque ont reçu l'anastrozole seul, celles du groupe à risque modéré ont reçu l'anastrozole conjointement avec un bisphosphonate (risédronate) ou l'anastrozole et un placebo, et celles du groupe à risque élevé ont reçu l'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.

Le traitement par l'anastrozole et le risédronate a été associé à une hausse statistiquement significative, par rapport aux valeurs initiales, de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois (variation estimée en pourcentage de 3,36 %; IC à 95 % : 2,05, 4,69; p < 0,0001) et après 24 mois (variation estimée en pourcentage de 3,02 %; IC à 95 % : 1,40, 4,67; p = 0,0006).

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

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein et présentant un faible risque de fracture par fragilité, le traitement par l'anastrozole en monothérapie n'a été associé à aucune variation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire après 12 mois (variation estimée en pourcentage de -0,62 %; IC à 95 % : -1,93, 0,71; p = 0,3511). La variation de la DMO de la colonne lombaire après 24 mois était toutefois statistiquement significative (variation estimée en pourcentage de -2,07 %; IC à 95 % : -3,60, -0,53; p = 0,0109).

Tableau 14 – Analyse de la DMO de la colonne lombaire (g/cm²) 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[a]	**mg au départ (g/cm2)**	**mg au moment de l'évaluation (g/cm2)**		**Variation estimée en pourcentage[b,d] (IC à 95 %)**	**Effet du temps[c] (IC à 95 %)**		**Valeur p**
12 mois							
36	0,84		0,87	3,36 (2,05, 4,69)	1,03 (1,02, 1,05)		< 0,0001
24 mois							
33	0,83		0,86	3,02 (1,40, 4,67)	1,03 (1,01, 1,05)		0,0006
Groupe à risque modéré : comparaison entre les traitements randomisés							
		Na	**mg au départ (g/cm²)**	**mg au moment de l'évaluation (g/cm²)**	**Variation estimée en pourcentage[b,d] (IC à 95 %)**	**MGMC[d] (g/cm2)**	**Rapport entre les traitements[e] (IC à 95 %)**	**Valeur pd**
12 mois								
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
24 mois								
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[a]	**mg au départ (g/cm2)**	**mg au moment de l'évaluation (g/cm2)**		**Variation estimée en pourcentage[b] (IC à 95 %)**	**Effet du temps[c] (IC à 95 %)**		**Valeur p**
12 mois							
35	1,15		1,14	-0,62 (-1,93, 0,71)	0,99 (0,98, 1,01)		0,3511
24 mois							
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 15). En outre, aucune variation de la DMO de la colonne lombaire n'a été observée dans le groupe à faible risque après 12 mois de traitement avec l'anastrozole seul, conjointement avec la prise de vitamine D et de calcium, mais une différence a été observée après 24 mois de traitement. Aucune variation de la DMO de l'ensemble de la hanche n'a été notée après 12 et 24 mois dans le groupe à faible risque.

Cette étude fournit la preuve que, chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce pour qui un traitement par l'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 15 – Analyse de la DMO (g/cm²) de l'ensemble de la hanche 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[a]	**mg au départ (g/cm2)**	**mg au moment de l'évaluation (g/cm²)**		**Variation estimée en pourcentage[b] (IC à 95 %)**	**Effet du temps[c] (IC à 95 %)**		**Valeur p**	
12 mois								
37	0,79		0,81	1,53 (0,37, 2,71)	1,02 (1,00, 1,03)		0,0112	
24 mois								
33	0,80		0,81	1,96 (0,49, 3,44)	1,02 (1,00, 1,03)		0,0104	
Groupe à risque modéré : comparaison entre les traitements randomisés								
		Na	**mg au départ (g/cm²)**	**mg au moment de l'évaluation (g/cm²)**	**Variation estimée en pourcentage[b] (IC à 95 %)**	**MGMC[d] (g/cm2)**	**Rapport entre les traitements[e] (IC à 95 %)**	**Valeur p[d]**
12 mois								
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
24 mois								
Anastrozole + placebo		54	0,87	0,86	-1,12 (-2,14, -0,10)	0,99		
Anastrozole + risédronate		60	0,90	0,92	1,81 (0,78, 2,86)	1,02	1,03 (1,02, 1,04)	< 0,0001

Tableau 15 – Analyse de la DMO (g/cm²) de l'ensemble de la hanche après 12 et 24 mois dans les groupes à risque élevé, modéré et faible (PAP)

Groupe à risque modéré : comparaison entre les traitements randomisés								
		N[a]	**mg au départ (g/cm²)**	**mg au moment de l'évaluation (g/cm²)**	**Variation estimée en pourcentage[b] (IC à 95 %)**	**MGMC[d] (g/cm2)**	**Rapport entre les traitements[e] (IC à 95 %)**	**Valeur p[d]**
12 mois								
35	1,00		1,01	-0,35 (-1,37, 0,68)		1,00 (0,99, 1,01)		0,4918
24 mois								
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*((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.

Évaluation du profil lipidique : Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce qui ont participé à l'étude SABRE et qui ont reçu de l'anastrozole uniquement (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 16).

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

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

Tableau 16 – 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)
C-LDL		
N[a]	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[b]	0,2859	0,0770
HDL-C		
N[a]	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[b]	0,0016	0,1070
Cholestérol total (CT)		
N[a]	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[b]	0,8647	0,4840
Triglycérides sériques		
N[a]	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[b]	0,9881	0,4313

[a] Patientes dont les mesures ont été prises au début de l'étude et après 6 ou 12 mois.

[b] Test t pour séries appariées pour la comparaison des valeurs moyennes au départ et après 12 mois. IC = intervalle de confiance; C-LDL = cholestérol des lipoprotéines de faible densité; PAPPL = population soumise à l'analyse primaire du profil lipidique; PASPL = population soumise à l'analyse secondaire du profil lipidique.
Les valeurs du C-LDL, du C-HDL, du CT, des triglycérides et du ratio CT/C-HDL ont été évaluées indépendamment de la stratification chez les patientes dont le taux de cholestérol n'était pas élevé au départ, conformément aux critères de l'ATP III [*Adult Treatment Panel*] du NCEP.

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

Traitement hormonal du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées

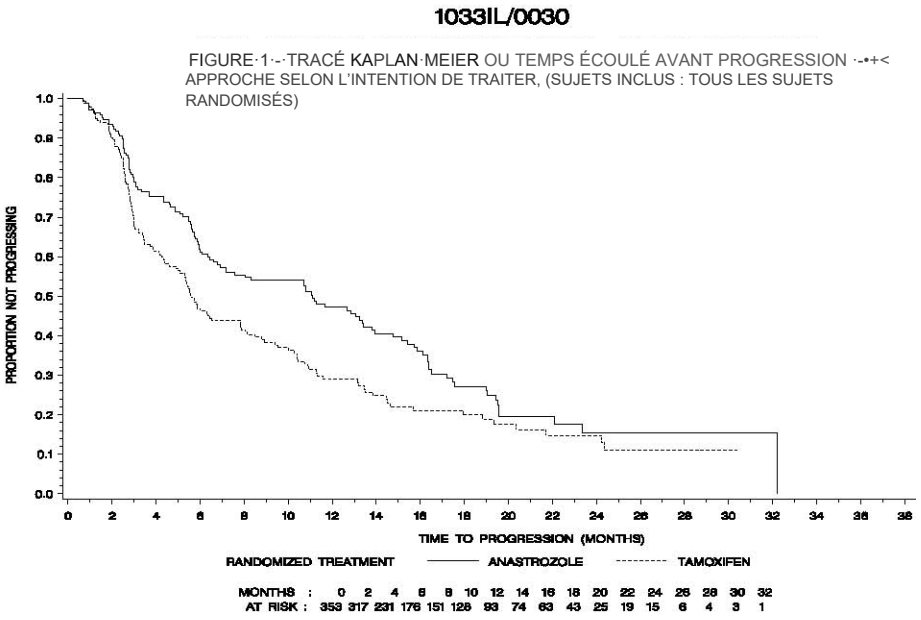
L'anastrozole a fait l'objet de deux essais contrôlés, à double insu et de conception semblable (essai 0030, mené en Amérique du Nord, et essai 0027, mené surtout en Europe), auxquels ont participé 1 021 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Les patients admissibles ont été randomisées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

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

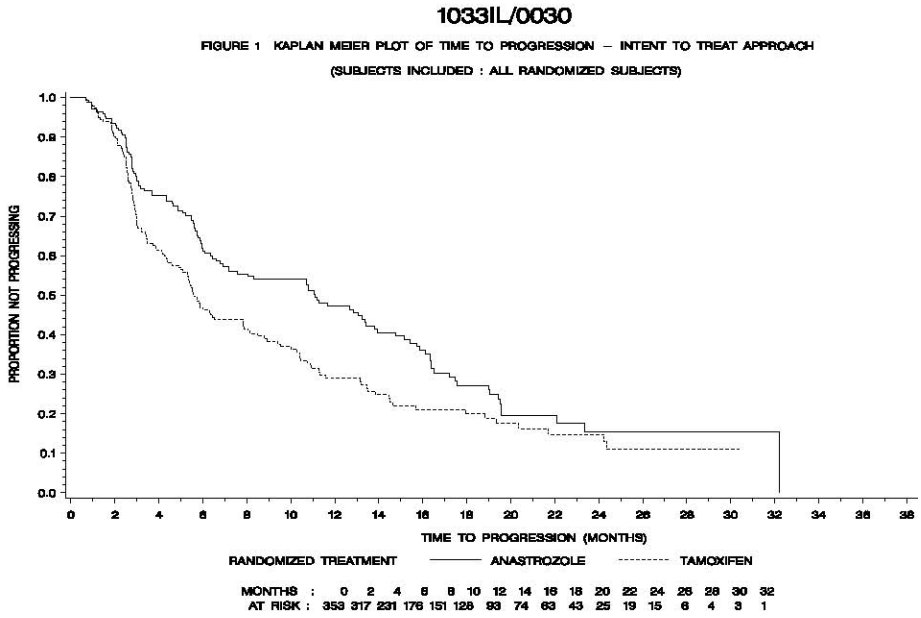
Résultats de l'étude : L'anastrozole s'est révélé au moins aussi efficace que le tamoxifène en ce qui a trait aux principaux paramètres d'évaluation (délai avant progression et taux de réponse objective). D'après les résultats d'une analyse non prévue dans le protocole de l'essai 0030, l'emploi d'anastrozole 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). L'analyse rétrospective des données de l'essai 0027 a permis de constater que l'anastrozole a été associé à un délai médian avant progression plus long que celui observé avec le tamoxifène (271 et 237 jours, respectivement) dans les cas de cancer du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone (voir la figure 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 l'anastrozole et à 6,4 mois dans les cas traités par le tamoxifène (test bilatéral; $p = 0,022$, analyse rétrospective). Les résultats des analyses des sous-groupes appuient les conclusions de l'essai 0030 selon lesquelles l'anastrozole est numériquement supérieur au tamoxifène dans les cancers du sein à récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone. Qui plus est, ces analyses démontrent que les patientes dont la tumeur est porteuse de récepteurs positifs des œstrogènes et/ou de la progestérone appartiennent sans équivoque à la population la plus susceptible de répondre au traitement par l'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)

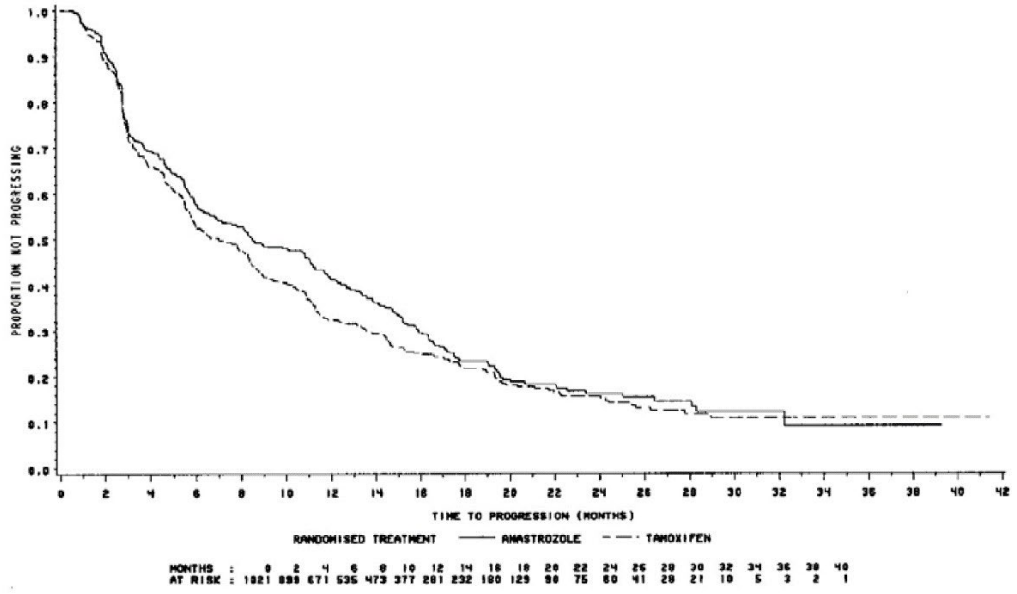


b)

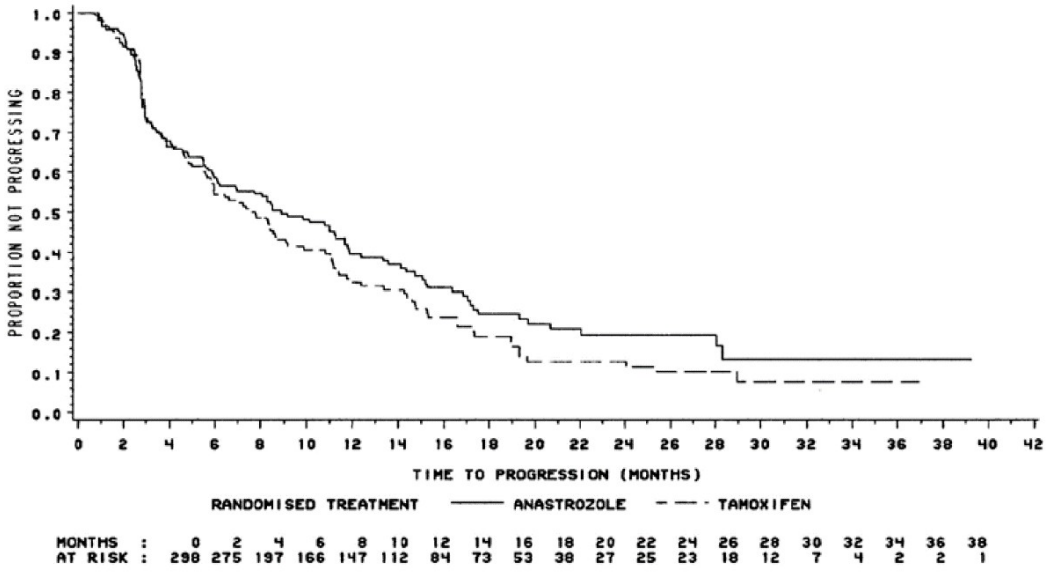


c)

RÉSUMÉ DES DONNÉES CLINIQUES ZD1033
FIGURE 13 – TRACÉ KAPLAN-MEIER DU TEMPS ÉCOULÉ AVANT PROGRESSION – COMBINÉ (SUJETS INCLUS : TOUS LES SUJETS RANDOMISÉS DANS LES ESSAIS 1033IL/0027 ET 1033IL/0030) DONNÉES PRÉLIMINAIRES : 28 MAIS 1999



d)



Les résultats relatifs aux paramètres secondaires (délai avant l'échec du traitement, durée de la réponse et durée des bienfaits cliniques) appuient les résultats relatifs aux principaux paramètres d'efficacité. Le nombre de patientes qui ont obtenu des bienfaits cliniques (meilleure réponse objective, complète ou partielle, ou stabilisation de la maladie durant au moins 24 semaines) figure au tableau 17.

Tableau 17 – 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 1 mg (n=171)	Tamoxifène 20 mg (n=182)	Anastrozole 1 mg (n=340)	Tamoxifène 20 mg (n=328)	Anastrozole 1 mg (n=511)	Tamoxifène 20 mg (n=510)
Réponse complète	5 (2,9)	5 (2,7)	19 (5,6)	16 (4,9)	24 (4,7)	21 (4,1)
Réponse partielle	31 (18,1)	26 (14,3)	93 (27,4)	91 (27,7)	124 (24,3)	117 (22,9)
Stabilisation de la maladie pendant ≥ 24 semaines	65 (38,0)	52 (28,6)	79 (23,2)	75 (22,9)	144 (28,2)	127 (24,9)
Bienfait clinique total	101 (59,1)*	83 (45,6)*	191 (56,2)	182 (55,5)	292 (57,1)	265 (52,0)

* test bilatéral p = 0,0098, analyse rétrospective

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

Traitement du cancer du sein avancé ayant évolué après l'emploi de tamoxifène chez la femme ménopausée : L'anastrozole a fait l'objet de deux essais cliniques bien contrôlés (0004, une étude nord-américaine; 0005, une étude menée surtout en Europe) auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé dont la maladie a évolué après la prise de tamoxifène. Chez la plupart des patientes, les tumeurs présentaient des récepteurs des œstrogènes positifs; chez une minorité des patientes, le statut des récepteurs des œstrogènes était négatif ou inconnu. Les patientes admissibles à l'essai ont été randomisées pour recevoir soit une dose quotidienne unique de 1 mg ou de 10 mg d'anastrozole, soit quatre doses par jour d'acétate de mégestrol à 40 mg. Il s'agissait d'études à double insu pour ce qui est de l'anastrozole.

Environ le tiers des patientes de chacun des groupes thérapeutiques des deux études ont obtenu soit une réponse objective, soit une stabilisation de leur maladie pendant plus de 24 semaines. Les rapports des risques instantanés (RRI) du délai avant progression et les risques relatifs approchés (RRA) 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 mis en évidence 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 18 – Analyse du délai avant le décès chez les patientes des essais 0004 et 0005 combinés

Délai avant le décès	Traitement étudié			Rapports des risques instantanés*, (IC à 97,5 %) et valeurs p#	
	Anastrozole 1 mg	Anastrozole 10 mg	AM	Anastrozole 1 mg vs AM	Anastrozole 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 e décès (mois)	26,7	25,5	22,5	0,78 (0,6040 à 0,9996) p=0,0248+	0,83 (0,6452 à 1,0662) p=0,0951+

* Des risques relatifs instantanés (RRI) 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 l'anastrozole, mais ce groupe ne comptait pas assez de patientes pour que l'analyse soit significative.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de type croisé avec permutation, à répartition aléatoire, a été menée au su auprès de 22 femmes ménopausées en santé et à jeun, dans le but de déterminer la bioéquivalence des comprimés Bio-ANASTROZOLE dosés à 1 mg (Biomed Pharma) et des comprimés ARIMIDEX® dosés à 1 mg (AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA). Les données de biodisponibilité comparative provenant de 19 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Anastrozole (1 x 1 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
$ASC_{0\text{-}72h}$ (pg.h/mL)	509179,05 501830,55 (15,83)	511276,24 502010,24 (16,94)	100	98,4 - 101,6
C_{max} (pg/mL)	16387,11 16100 (13,26)	16033,55 15867,88 (11,05)	101,5	98,6 - 104,4
T_{max}§ (h)	1,25 (1 – 2,5)	1,25 (0,67 – 2,5)		

* Comprimés Bio-ANASTROZOLE (anastrozole), 1 mg (Biomed Pharma)

† Comprimés ARIMIDEX^{MD} (anastrozole), 1 mg (AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA)

§ Exprimé uniquement en tant que médiane (fourchette)

L'ASC_I et la $T_{1/2}$ ne sont pas rapportés. Ces paramètres n'ont pu être estimés avec précision en raison de la longue demi-vie de l'ingrédient actif et la conception de l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

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

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

Études sur la toxicité de doses multiples : L'anastrozole a été bien toléré à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour dans le cadre d'études sur l'administration de doses multiples chez le rat, mais la dose de 12 mg/kg/jour n'a pas été tolérée par le chien dans l'étude de 1 mois. En conséquence, la dose maximale dans l'étude de 6 mois chez le chien a été fixée à 8 mg/kg/jour.

L'anastrozole est un puissant inhibiteur de l'enzyme 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. Parmi les autres changements d'origine pharmacologique survenus chez les rats, mentionnons une réduction du poids de l'hypophyse et des surrénales, tandis que chez les chiens une involution du thymus a été observée pour les deux sexes à toutes les doses. Les modifications des paramètres sanguins incluaient des augmentations réversibles du nombre de plaquettes pour les deux espèces, une hausse réversible du nombre d'érythrocytes chez les rats femelles à 1 mois, avec une réduction réversible chez les rats mâles et les chiens à 6 mois ainsi qu'une hausse de la numération leucocytaire chez les rats des deux sexes.

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

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

Les variations des paramètres chimiques observées dans les études de toxicologie incluaient une réduction des triglycérides (à toutes les doses) et une hausse du cholestérol (5 et 25 mg/kg/jour) chez les rats mâles après l'administration du médicament pendant 1 mois, ainsi que des modifications des concentrations de potassium à 25 mg/kg/jour. Chez les chiens, le cholestérol plasmatique et la créatine urinaire avaient baissé après 1 mois à la dose de 12 mg/kg/jour. Le cholestérol avait augmenté chez les chiennes (aucun changement chez les mâles) après 6 mois à la dose de 8 mg/kg/jour. Cependant, aucun effet oculaire n'a été constaté chez les deux espèces.

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

Cancérogénicité

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 une dose élevée. Des hausses liées à la dose ont été notées dans les incidences d'hyperplasie ovarienne et utérine chez les femelles. À une dose de 25 mg/kg/jour, les valeurs de l'$ASC_{0\text{-}24\ h}$ de la concentration plasmatique chez le rat étaient environ 100 fois plus élevées que les valeurs observées chez des volontaires ménopausées en santé recevant la dose recommandée.

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

proportionnelle à la dose de l'incidence d'hyperplasie du stroma ovarien a également été observée chez les souris femelles. On considère ces changements ovariens comme étant des effets uniques aux rongeurs de l'inhibition de l'aromatase et sans aucune signification chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein. L'incidence de lymphosarcome s'est légèrement accrue chez les mâles et les femelles recevant la dose élevée. À une dose de 50 mg/kg/jour, les valeurs de l'ASC_{0-t} 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.

Génotoxicité
Aucune observation significative n'a été faite lors des études de toxicologie génétique.

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

Des signes de toxicité fœtale, dont un retard du développement fœtal (c.-à-d. ossification incomplète et baisse de poids corporel des fœtus), ont été constatés chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses de 1 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2). On n'a pas observé de signe de tératogénicité chez les petits de rates auxquelles on avait administré des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour. Chez les lapines, l'anastrozole a provoqué l'arrêt de la gestation à des doses égales ou supérieures à 1 mg/kg/jour (environ 16 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2). On n'a constaté aucun signe de tératogénicité chez les lapines recevant des doses de 0,2 mg/kg/jour (environ 3 fois la dose recommandée chez l'humain exprimée en mg/m^2).

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.

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

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

Dans la première étude, des rates à qui on administrait 25 mg/kg/jour d'anastrozole pendant une période allant jusqu'à 28 jours ont présenté une hausse de 27 % du poids relatif du foie, une augmentation de la réplication des hépatocytes et une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires. On a conclu que l'anastrozole, dont les propriétés d'induction enzymatique du cytochrome P450 dans le foie du rat sont connues, avait entraîné dans le foie des rats une gamme de changements biologiques semblables à ceux observés avec la prise de phénobarbital, un agent non génotoxique doté d'un pouvoir hépatocarcinogène. Les changements hépatiques observés dans l'étude susmentionnée et les

tumeurs notées chez les rates ayant reçu 25 mg/kg/jour pendant 2 ans sont considérés comme une conséquence de ce processus non génotoxique.

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Comprimés ^{Pr}ARIMIDEX^{MD}, (anastrozole), 1 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 289564, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (23 DÉC 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr]Bio-ANASTROZOLE
Comprimés d'anastrozole, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Bio-ANASTROZOLE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Bio-ANASTROZOLE** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Bio-ANASTROZOLE ne doit pas être pris par les femmes non ménopausées.
- Vous serez suivie de près par un professionnel de la santé pendant la prise de Bio-ANASTROZOLE si vous avez ce qui suit :
  - Problèmes touchant le foie ou les reins.
  - Ostéoporose (perte osseuse) ou facteurs de risque d'ostéoporose.

Pour quoi utilise-t-on Bio-ANASTROZOLE?
Bio-ANASTROZOLE est utilisé pour le traitement du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes ménopausées, dans les cas suivants :

- traitement adjuvant du cancer du sein précoce;
- cancer du sein de stade avancé.

Comment Bio-ANASTROZOLE agit-il?
Dans le cancer du sein sensible aux hormones, les œstrogènes stimulent la croissance de la tumeur. Après la ménopause, les œstrogènes continuent d'être produits en petites quantités dans d'autres tissus de l'organisme tels que les seins, les muscles et le tissu adipeux (graisse).

Bio-ANASTROZOLE appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de l'aromatase. Ce médicament bloque l'action de l'aromatase, une enzyme nécessaire à la production d'œstrogènes. Cette inhibition peut aider à réduire la croissance du cancer du sein ou à en retarder la récidive.

Traitement adjuvant : Le terme adjuvant signifie « qu'on ajoute ». Dans le cancer du sein précoce, cela signifie qu'en plus du traitement principal, une autre thérapie est administrée. La raison en est qu'après l'intervention chirurgicale, il peut rester un petit nombre de cellules cancéreuses dans l'organisme.

Le traitement adjuvant est administré pour empêcher ou retarder la multiplication et la propagation de ces cellules. Le but du traitement adjuvant par Bio-ANASTROZOLE est d'aider à retarder la récidive du cancer du sein.

Quels sont les ingrédients de Bio-ANASTROZOLE?

Ingrédient médicinal : anastrozole

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, povidone K-30, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, et Opadry 02F580025 Blanc.

Bio-ANASTROZOLE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :
Comprimés : 1 mg

N'utilisez pas Bio-ANASTROZOLE dans les cas suivants :
- Si vous êtes allergique à l'anastrozole ou à l'un des autres ingrédients de Bio-ANASTROZOLE. Si vous pensez que vous pourriez être allergique, demandez conseil à votre professionnel de la santé.
- Si vous êtes enceinte ou allaitez.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Bio-ANASTROZOLE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :
- Si vous êtes atteinte d'un trouble ou d'une maladie touchant votre cœur, votre foie ou vos reins.
- Si vous avez un trouble ou une maladie qui affecte la densité osseuse. Bio-ANASTROZOLE abaisse le taux des hormones féminines, ce qui pourrait causer une perte de la densité minérale des os. Cette perte peut rendre les os moins solides et entraîner ainsi des fractures. Parlez à votre professionnel de la santé de votre risque d'ostéoporose avant de prendre Bio-ANASTROZOLE.

Autres mises en garde à connaître :

Problèmes musculaires et osseux : Bio-ANASTROZOLE pourrait causer de la raideur dans les articulations, de l'arthrite ou des douleurs musculaires.

Troubles des tendons : Bio-ANASTROZOLE peut causer de l'inflammation au niveau des tendons (tissus conjonctifs qui relient les muscles aux os). Dès l'apparition de tout signe de douleur ou d'enflure d'un tendon, reposer la région douloureuse et communiquer avec son professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Il est peu probable qu'Bio-ANASTROZOLE nuise à votre capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Il est toutefois possible que des patientes se sentent faibles ou somnolentes. Si cela vous arrive, évitez de conduire ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Bio-ANASTROZOLE :
- Médicaments contenant des œstrogènes (hormones sexuelles féminines) qui pourraient diminuer l'effet de Bio-ANASTROZOLE. Certains produits à base de plantes médicinales contiennent des œstrogènes.
- Tamoxifène, utilisé pour traiter les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique de stade précoce.

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

Comment Bio-ANASTROZOLE s'administre-t-il?

- Prenez Bio-ANASTROZOLE en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Avalez le comprimé avec du liquide.
- Essayez de prendre le comprimé à la même heure chaque jour.

Dose habituelle :

La dose habituelle est de 1 mg (un comprimé) une fois par jour.

Prenez Bio-ANASTROZOLE aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dit de le faire.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de Bio-ANASTROZOLE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou composez le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre Bio-ANASTROZOLE et que votre dose suivante est prévue dans :

- Moins de 12 heures, sautez la dose oubliée.
- 12 heures et plus, prenez la dernière dose oubliée dès que vous vous en rendez compte.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Bio-ANASTROZOLE?

Lorsque vous prenez ou recevez Bio-ANASTROZOLE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Bouffées de chaleur
- Douleur ou raideur aux articulations, ou fractures
- Faiblesse
- Syndrome du canal carpien (picotements, douleur, sensation de froid, faiblesse dans certaines parties de la main)
- Chatouillement, picotements ou engourdissement de la peau, perte/altération du goût
- Sécheresse vaginale
- Cheveux clairsemés (alopécie)
- Éruption cutanée
- Nausées
- Diarrhée
- Maux de tête
- Changements dans la fonction du foie (selon les résultats des tests sanguins)
- Douleurs aux os
- Douleurs musculaires
- Perte d'appétit
- Vomissements
- Somnolence/fatigue
- Doigt à ressort
- Taux sanguin de cholestérol élevé (selon les résultats des tests sanguins)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
TRÈS FRÉQUENT			
Dépression : Sensation de tristesse, dormir beaucoup plus ou beaucoup moins que d'habitude, changements dans le poids, retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis, baisse de la libido, et pensées relatives à la mort ou au suicide.		✓	
Ostéoporose (perte osseuse, os minces et fragiles) fractures, douleur, douleur au dos qui s'aggrave en position debout ou pendant la marche.		✓	
FRÉQUENT			
Maladie cardiaque ischémique (réduction du débit sanguin dans les vaisseaux du cœur) : Douleur à la poitrine.		✓	✓
PEU FRÉQUENT			
Hépatite (inflammation du foie) : Impression générale de ne pas se sentir bien, avec ou sans jaunissement de la peau et des yeux, et douleur dans le haut de l'abdomen do côté droit.		✓	✓
Troubles des tendons, y compris tendinite (inflammation du tendon) **et ténosynovite** (inflammation du tissu autour du tendon) : Douleur, enflure et sensibilité près d'une articulation.		✓	
Saignements vaginaux (Habituellement dans les premières semaines du traitement).	✓		
RARE			
Rupture d'un tendon : Sensation de claquement ou de rupture brusque lorsque la déchirure se produit, douleur intense, enflure.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Réactions allergiques : Enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge, avec ou sans difficulté à avaler et/ou à respirer.		✓	✓
Syndrome de Stevens-Johnson (Réactions cutanées graves) : Lésions, ulcères, ampoules.		✓	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Gardez à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Conservez les comprimés Bio-ANASTROZOLE dans leur emballage original.
- Ne prenez pas Bio-ANASTROZOLE après la date limite indiquée sur la plaquette alvéolée.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir plus sur Bio-ANASTROZOLE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou en contactant Biomed Pharma : info@biomed-pharma.ca ou +1 (888) 731-6703
- Ces Renseignements sur le médicament pour le patient présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression.

Cette notice a été préparée par Biomed Pharma

Dernière révision : 2026-09-29