

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1 DENOMINATION DU MEDICAMENT

Anastrozol Sandoz 1 mg comprimés pelliculés

### 2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg d'anastrozole.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 62,49 mg de lactose et 0,02 mmol (0,47 mg) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, portant la mention « A1 » en relief sur une face.

### 4 DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement du cancer mammaire avancé chez les femmes ménopausées.
- Traitement adjuvant des femmes ménopausées avec cancer mammaire invasif précoce à récepteurs hormonaux positifs.
- Traitement adjuvant des femmes ménopausées avec cancer du sein invasif précoce à récepteurs hormonaux positifs qui ont déjà reçu un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée d'Anastrozol Sandoz chez l'adulte, y compris les personnes âgées, est : un comprimé de 1 mg une fois par jour.

Chez la femme ménopausée présentant un cancer du sein invasif précoce à récepteurs hormonaux positifs, la durée recommandée du traitement endocrinien adjuvant est de 5 ans.

Populations particulières

*Population pédiatrique*

L'utilisation d'Anastrozol Sandoz n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents en raison du manque de données évaluant son innocuité et son efficacité (voir rubriques 4.4 et 5.1).

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### Mode d'administration

Anastrozol Sandoz doit se prendre par voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

Anastrozol Sandoz est contre-indiqué dans les cas suivants:

- Femmes enceintes ou qui allaitent
- Hypersensibilité connue à l'anastrozole ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Généralités

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

Il convient d'éviter l'administration concomitante de thérapies à base d'estrogènes ou de tamoxifène avec l'anastrozole, car ces associations peuvent réduire son action pharmacologique (voir rubriques 4.5 et 5.1).

#### Effet sur la densité minérale osseuse

Étant donné que l'anastrozole abaisse les taux d'estrogènes circulants, il peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse, entraînant éventuellement un risque accru de fractures (voir rubrique 4.8).

Chez les femmes atteintes d'ostéoporose ou présentant un risque d'ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être évaluée formellement au début du traitement, puis à intervalles réguliers. Un traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose devra être instauré si nécessaire et associé à une surveillance étroite (voir rubrique 4.8). L'utilisation de traitements spécifiques, p. ex. bisphosphonates, peut prévenir toute nouvelle perte minérale osseuse causée par l'anastrozole chez les femmes ménopausées et pourrait être envisagée (voir rubrique 4.8).

#### Insuffisance hépatique

L'anastrozole n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'exposition à l'anastrozole peut augmenter chez les sujets ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) ; l'administration d'anastrozole doit s'effectuer avec prudence chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée et

sévère (voir rubrique 4.2). Le traitement doit se baser sur une évaluation du rapport bénéfices/risques pour chaque patiente individuelle.

#### Insuffisance rénale

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

#### Population pédiatrique

L'utilisation d'anastrozole n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents, car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

L'anastrozole ne doit pas être utilisé chez les garçons qui présentent un déficit en hormone de croissance et qui suivent un traitement par l'hormone de croissance. Dans un essai clinique pivot, l'efficacité n'a pas été démontrée et la sécurité n'a pas été établie (voir rubrique 5.1). Étant donné que l'anastrozole réduit les taux d'estradiol, il ne doit pas être utilisé chez les filles qui présentent un déficit en hormone de croissance et qui suivent un traitement par l'hormone de croissance. Aucune donnée de sécurité à long terme n'est disponible chez les enfants et les adolescents.

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

#### Hypersensibilité au lactose

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

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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

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

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

Il convient d'éviter l'administration concomitante de traitements à base d'estrogènes ou de tamoxifène avec l'anastrozole, car ces associations peuvent réduire son action pharmacologique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'anastrozole chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Anastrozol Sandoz est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

### Allaitement

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

### Fertilité

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

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

L'anastrozole n'a aucun effet, voire un effet négligeable, sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des cas d'asthénie et de somnolence ont été signalés lors de l'utilisation d'anastrozole. La prudence est donc recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines tant que ces symptômes persistent.

## 4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables issus des études cliniques, des études postérieures à la mise sur le marché ou de notifications spontanées. Sauf mention spécifique, les catégories de fréquence ont été calculées sur la base du nombre d'effets indésirables rapportés dans le cadre d'une grande étude de phase III menée auprès de 9 366 femmes ménopausées, présentant un cancer du sein opérable et ayant reçu un traitement adjuvant pendant cinq ans (étude [ATAC] Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combinaison).

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

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

Effets indésirables par CSO et par fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie Hypercholestérolémie
	Peu fréquent	Hypercalcémie (avec ou sans augmentation de l'hormone parathyroïde)
Affections psychiatriques	Très fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Somnolence ; Syndrome du canal carpien * Troubles sensoriels (y compris paresthésie,

		agueusie et perversion du goût)
Affections oculaires	Indéterminée	Troubles de la mémoire
	Indéterminée	Sécheresse oculaire
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhée Vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase
	Peu fréquent	Élévation de la gamma-GT et de la bilirubine Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Raréfaction des cheveux (alopécie) Réactions allergiques
	Peu fréquent	Urticaire
	Rare	Érythème polymorphe Réaction anaphylactoïde Vascularite cutanée (y compris certains cas de purpura d'Henoch-Schönlein)**
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson Angio-œdème
	Indéterminée	Éruption lichénoïde
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgies/raideur articulaire Arthrite Ostéoporose
	Fréquent	Douleurs osseuses Myalgie
	Peu fréquent	Doigt à ressort
	Indéterminée	Tendinite, Rupture de tendon
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Sécheresse vaginale Saignements vaginaux***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie

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

\*\* Étant donné qu'aucun cas de vascularite cutanée ou de purpura d'Henoch-Schönlein n'a été observé durant l'étude ATAC, la catégorie de fréquence de ces effets peut donc être considérée comme « rare » ( $\geq 0,01$  % et  $< 0,1$  %) sur base de l'estimation la moins favorable.

\*\*\* Des cas fréquents de saignements vaginaux ont été observés, essentiellement chez des patientes présentant un cancer du sein au stade avancé, au cours des premières semaines suivant la transition d'un traitement hormonal existant à un traitement par anastrozole. Si les saignements persistent, des évaluations complémentaires doivent être réalisées.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des événements indésirables prédéfinis dans l'étude ATAC, après un suivi médian de 68 mois, indépendamment du lien de causalité, observés chez des patientes recevant le traitement dans le cadre de l'étude et jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement de l'étude.

**Tableau 2 Effets indésirables prédéfinis survenus au cours de l'étude ATAC**

Effets indésirables	Anastrozole (N=3,092)	Tamoxifène (N=3,094)
Bouffées de chaleur	1.104 (35,7 %)	1.264 (40,9 %)
Douleurs/raideur articulaires	1.100 (35,6 %)	911 (29,4 %)
Troubles de l'humeur	597 (19,3 %)	554 (17,9 %)
Fatigue/asthénie	575 (18,6 %)	544 (17,6 %)
Nausées et vomissements	393 (12,7 %)	384 (12,4 %)
Fractures	315 (10,2 %)	209 (6,8 %)
Fractures des vertèbres, de la hanche ou du poignet/de Pouteau-Colles	133 (4,3 %)	91 (2,9 %)
Fractures du poignet/de Pouteau-Colles	67 (2,2 %)	50 (1,6 %)
Fractures vertébrales	43 (1,4 %)	22 (0,7 %)
Fractures de la hanche	28 (0,9 %)	26 (0,8 %)
Cataracte	182 (5,9 %)	213 (6,9 %)
Saignements vaginaux	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Maladie cardiovasculaire ischémique	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angor	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarctus du myocarde	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Affection coronarienne	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischémie myocardique	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)
Sécrétions vaginales	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Tout événement thromboembolique veineux	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Événements thromboemboliques veineux profonds, incluant l'EP (embolie pulmonaire)	48 (1,6 %)	74 (2,4 %)
Accidents vasculaires cérébraux ischémiques	62 (2,0 %)	88 (2,8 %)
Cancer de l'endomètre	4 (0,2 %)	13 (0,6 %)

Des taux de fractures de 22 pour 1.000 années-patientes et de 15 pour 1.000 années-patientes ont été observés respectivement pour les groupes anastrozole et tamoxifène, après un suivi médian de 68 mois. Le taux de fractures observé pour l'anastrozole est similaire au taux rapporté chez les populations ménopausées appariées sur le plan de l'âge.

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

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

On n'a, à ce jour, qu'une expérience limitée d'un surdosage accidentel. Dans les études animales, l'anastrozole a présenté une faible toxicité aiguë. Des études cliniques ont été effectuées avec diverses posologies d'anastrozole, à la dose maximale de 60 mg en administration unique à des volontaires sains de sexe masculin et à une dose maximale de 10 mg par jour administrée à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé; ces posologies ont été

bien tolérées. La dose unique d'anastrozole induisant des symptômes menaçant le pronostic vital n'a pas été déterminée. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage, et le traitement doit être symptomatique.

La prise en charge d'un surdosage doit tenir compte de l'éventualité de l'ingestion simultanée de plusieurs produits. Il est possible d'induire des vomissements si la patiente est consciente. La dialyse peut s'avérer utile, car l'anastrozole n'est pas fortement lié aux protéines. Un traitement de soutien général est indiqué, incluant un contrôle fréquent des signes vitaux et une observation étroite du patient.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Traitement endocrinien, antagonistes hormonaux et agents apparentés, inhibiteurs de l'aromatase  
Code ATC : L02B G03

#### Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'anastrozole est un inhibiteur non stéroïdien puissant et hautement sélectif de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol est produit essentiellement par la transformation de l'androstènedione en estrone par le biais du complexe enzymatique de l'aromatase dans les tissus périphériques. L'estrone est ensuite convertie en estradiol. On a démontré qu'une réduction du taux d'estradiol circulant dans le plasma induisait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, l'anastrozole, administré à une dose quotidienne de 1 mg, a réduit la production d'estradiol de plus de 80 %, selon une méthode de dosage hautement sensible.

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

L'administration de doses quotidiennes d'anastrozole allant jusqu'à 10 mg n'a aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après l'épreuve standard à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). L'administration supplémentaire de corticoïdes n'est donc pas requise.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Cancer du sein au stade avancé*

##### *Traitement de première ligne du cancer du sein au stade avancé chez des femmes post-ménopausées*

Deux études cliniques contrôlées et menées en double aveugle selon un protocole similaire (étude 1033IL/0030 et étude 1033IL/0027) ont été réalisées pour comparer l'efficacité de l'anastrozole par rapport à celle du tamoxifène comme traitement de première ligne du cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs ou non déterminés chez des femmes ménopausées. Au total, 1.021 patientes ont été randomisées pour recevoir 1 mg d'anastrozole une fois par jour ou 20 mg de tamoxifène une fois par jour. Les critères d'évaluation principaux pour les deux études étaient le délai avant progression de la tumeur, le taux de réponse tumorale objective et la sécurité.

Pour les critères d'évaluation principaux, l'étude 1033IL/0030 a montré que l'anastrozole présente un avantage statistiquement significatif par rapport au tamoxifène en termes de délai de progression tumorale (Hazard ratio (HR) 1,42 ; intervalle de confiance (IC) à 95 % [1,11-

1,82], délai médian avant progression de respectivement 11,1 et 5,6 mois pour l'anastrozole et le tamoxifène, p=0,006) ; les taux de réponse tumorale objective étaient similaires pour l'anastrozole et le tamoxifène. L'étude 1033IL/0027 a montré que l'anastrozole et le tamoxifène présentaient des résultats similaires en termes de taux de réponse tumorale objective et de délai avant progression de la tumeur. Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires ont confirmé les résultats des critères d'évaluation principaux. Le nombre des décès survenus au sein des groupes de traitement des deux études était trop faible pour pouvoir formuler des conclusions concernant les différences de survie globale.

*Traitement de deuxième ligne du cancer du sein au stade avancé chez des femmes ménopausées*

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

*Traitement adjuvant du cancer du sein invasif précoce avec récepteurs hormonaux positifs*

Au cours d'une étude de phase III de grande envergure réalisée chez 9 366 femmes ménopausées ayant un cancer du sein opérable et traitées pendant cinq ans (voir ci-dessous), l'anastrozole s'est avéré statistiquement supérieur au tamoxifène en termes de survie sans récurrence. L'anastrozole a été associé à un bénéfice plus important en termes de survie sans récurrence par rapport au tamoxifène dans la population définie de manière prospective comme positive pour les récepteurs hormonaux.

**Tableau 3 Résumé des critères d'évaluation pour l'étude ATAC : analyse après 5 ans de traitement**

Critères d'évaluation de l'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)			
	Population intention de traiter (ITT)		Statut tumoral positif pour les récepteurs hormonaux	
	Anastrozole (N=3125)	Tamoxifène (N=3116)	Anastrozole (N=2618)	Tamoxifène (N=2598)
<b>Survie sans maladie <sup>a</sup></b>	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)	497 (19,1)
Rapport de risque	0,87		0,83	
IC à 95% bilatéral	0,78 - 0,97		0,73 - 0,94	
Valeur p	0,0127		0,0049	
<b>Survie sans maladie à distance <sup>b</sup></b>	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)	394 (15,2)
Rapport de risque	0,94		0,93	
IC à 95% bilatéral	0,83 - 1,06		0,80 - 1,07	
Valeur p	0,2850		0,2838	
<b>Délai jusqu'à la récurrence <sup>c</sup></b>	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)	370 (14,2)
Rapport de risque	0,79		0,74	
IC à 95% bilatéral	0,70 - 0,90		0,64 - 0,87	
Valeur p	0,0005		0,0002	
<b>Délai jusqu'à la récurrence à distance <sup>d</sup></b>	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)	265 (10,2)
Rapport de risque	0,86		0,84	
IC à 95% bilatéral	0,74 - 0,99		0,70 - 1,00	
Valeur p	0,0427		0,0559	

<b>Tumeur primitive du sein controlatéral</b>	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)	54 (2,1)
Odds ratio	0,59		0,47	
IC à 95% bilatéral	0,39 - 0,89		0,30 - 0,76	
Valeur p	0,0131		0,0018	
<b>Survie globale <sup>e</sup></b>	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)	301 (11,6)
Rapport de risque	0,97		0,97	
IC à 95% bilatéral	0,85 - 1,12		0,83 - 1,14	
Valeur p	0,7142		0,7339	

- a La survie sans récurrence inclut tous les événements de récurrence ; elle est définie comme la première survenue d'une récurrence locale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récurrence à distance ou comme un décès (toutes causes confondues).
- b La survie sans récurrence à distance est définie comme la première survenue d'une récurrence à distance ou comme un décès (toutes causes confondues).
- c Le délai avant récurrence est défini comme la première survenue d'une récurrence locale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récurrence à distance ou comme un décès par cancer du sein.
- d Le délai avant récurrence à distance est défini comme la première survenue d'une récurrence à distance ou comme un décès par cancer du sein.
- e Nombre (%) de patientes décédées.

L'association anastrozole/tamoxifène n'a montré aucun bénéfice sur le plan de l'efficacité par rapport au tamoxifène chez l'ensemble des patientes tout comme dans la population positive pour les récepteurs hormonaux. Ce bras de traitement de l'étude a été arrêté.

Lors d'un suivi actualisé réalisé après une durée médiane de 10 ans, les effets à long terme de l'anastrozole comparés à ceux du tamoxifène étaient compatibles avec les analyses antérieures.

*Traitement adjuvant du cancer du sein invasif précoce chez les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs et recevant un traitement adjuvant par tamoxifène*

Dans une étude de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group [ABCSSG] 8) menée auprès de 2.579 femmes ménopausées ayant un cancer du sein à un stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs et ayant subi une chirurgie avec ou sans radiothérapie et aucune chimiothérapie (voir ci-dessous), le passage à l'anastrozole après un traitement adjuvant de 2 ans par tamoxifène s'est avéré statistiquement supérieur en termes de survie sans récurrence par rapport à la poursuite du traitement par tamoxifène, après un suivi médian de 24 mois.

**Table 4. ABCSSG8 – synthèse des critères principaux d'évaluation : analyse après finalisation du traitement de 5 ans**

Critères d'évaluation de l'efficacité	Nombre d'événements (fréquence)	
	Anastrozole (N=1297)	Tamoxifène (N=1282)
<b>Survie sans récurrence</b>	65 (5,0)	93 (7,3)
Rapport de risque	0,67	
IC bilatéral à 95 %	0,49 - 0,92	
valeur p	0,014	
<b>Délai avant toute récurrence</b>	36 (2,8)	66 (5,1)
Rapport de risque	0,53	
IC bilatéral à 95 %	0,35 - 0,79	
valeur p	0,002	
<b>Délai avant récurrence à distance</b>	29 (2,2)	51 (4,0)
Rapport de risque	0,55	

IC bilatéral à 95 %	0,35 - 0,87	
valeur p	0,011	
<b>Délai avant survenue de métastases à distance</b>	22 (1,7)	41(3,2)
Rapport de risque	0,52	
IC bilatéral à 95 %	0,31 - 0,88	
valeur p	0,015	
<b>Nouveau cancer du sein controlatéral</b>	7 (0,5)	15 (1,2)
Rapport de cotes	0,46	
IC bilatéral à 95 %	0,19 - 1,13	
valeur p	0,090	
<b>Survie globale</b>	43 (3,3)	45 (3,5)
Rapport de risque	0,96	
IC bilatéral à 95 %	0,63 - 1,46	
valeur p	0,840	

Deux autres études similaires (GABG/ARNO 95 et ITA) ont été menées (dans l'une d'elles, les patientes avaient subi une chirurgie et une chimiothérapie) et une analyse combinée des études ABCSG 8 et GABG/ARNO 95 ont confirmé ces résultats.

Dans ces 3 études, le profil de sécurité de l'anastrozole correspondait au profil de sécurité connu établi chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein à un stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs.

#### Densité minérale osseuse (DMO)

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

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

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

### Population pédiatrique

L'utilisation de l'anastrozole n'est pas indiquée chez l'enfant et l'adolescent. L'efficacité n'a pas été établie dans les populations pédiatriques étudiées (voir ci-dessous). Le nombre d'enfants traités était trop limité pour formuler des conclusions fiables en matière de sécurité. Aucune donnée n'est disponible sur les effets à long-terme éventuels du traitement par anastrozole chez l'enfant et l'adolescent (voir également rubrique 5.3).

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

#### *Petite taille secondaire à un déficit en hormone de croissance (DHC)*

Une étude randomisée, multicentrique et en double aveugle a évalué 52 garçons pubères (âgés de 11 à 16 ans inclus) présentant un DHC et traités pendant 12 à 36 mois par anastrozole 1 mg/jour ou un placebo, en association avec une hormone de croissance. Seuls 14 sujets sous anastrozole ont été jusqu'au bout des 36 mois de l'étude.

Concernant les paramètres liés à la croissance - taille adulte prédite, taille, taille SDS (score de déviation standard de la taille) et vitesse de croissance - aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo. Les données finales relatives à la taille n'étaient pas disponibles. Bien que le nombre d'enfants traités soit trop limité pour permettre d'émettre des conclusions fiables en matière de sécurité, une augmentation du taux de fractures et une tendance à la diminution de la densité minérale osseuse ont été observées dans le groupe traité par anastrozole, par rapport au groupe placebo.

#### *Testotoxicose*

Une étude ouverte, multicentrique, non comparative, a étudié 14 enfants de sexe masculin (âgés de 2 à 9 ans) présentant une puberté précoce familiale limitée aux garçons (également appelée testotoxicose) et traités par l'association anastrozole/bicalutamide. L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et la sécurité de cette association pendant 12 mois. Sur les 14 patients inclus dans l'étude, 13 ont terminé le traitement combiné de 12 mois (un patient a été perdu de vue.). Après 12 mois de traitement, aucune différence significative de la vitesse de croissance n'a été observée par rapport aux 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

#### *Études relatives à la gynécomastie*

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

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

### *Étude relative au syndrome de McCune-Albright*

L'étude 0046 était une étude ouverte exploratoire internationale, multicentrique, évaluant l'anastrozole chez 28 filles (âgées de 2 à 10 ans inclus) présentant un syndrome de McCune-Albright (SMA). L'objectif principal consistait à évaluer la sécurité et l'efficacité de l'anastrozole 1 mg/jour chez des patientes atteintes d'un SMA. L'efficacité du traitement de l'étude était déterminée sur base de la proportion de patientes satisfaisant aux critères prédéfinis concernant les saignements vaginaux, l'âge osseux et la vitesse de croissance. Aucune modification statistiquement significative de la fréquence du nombre de jours de saignements vaginaux n'a été observée sous traitement. Aucune modification cliniquement significative n'a été observée au niveau du stade de Tanner, du volume ovarien moyen ou du volume utérin moyen. Aucune modification statistiquement significative n'a été observée dans le taux d'augmentation de l'âge osseux sous traitement par rapport au taux relevé à l'état initial. Le taux de croissance (en cm/année) était significativement réduit ( $p < 0,05$ ) par rapport à sa valeur avant traitement, du mois 0 au mois 12 et jusqu'à la seconde période de 6 mois (du mois 7 au mois 12).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'absorption d'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques maximales s'obtiennent généralement dans les deux heures suivant l'administration (à jeun). L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption, mais n'influence pas le degré d'absorption. Il est peu probable que la légère variation de la vitesse d'absorption ait un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques à l'équilibre dans le cadre d'une administration quotidienne unique des comprimés d'anastrozole. Environ 90 à 95 % des concentrations plasmatiques d'anastrozole à l'état d'équilibre sont atteintes après 7 doses quotidiennes, et l'accumulation est 3 à 4 fois plus élevée. Aucun élément n'indique que les paramètres pharmacocinétiques de l'anastrozole soient dépendants du temps ou de la dose.

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

### Distribution

La liaison d'anastrozole aux protéines plasmatiques est de seulement 40 %.

### Élimination

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

### Insuffisance rénale ou hépatique

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

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

### Population pédiatrique

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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

#### Toxicité aiguë

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

#### Toxicité chronique

Au cours des études effectuées chez l'animal, des effets indésirables ne s'observaient qu'en cas d'administration de doses élevées. Des études de toxicité en administration répétée ont été réalisées chez le rat et le chien. Dans ces études de toxicité, il n'a pas été établi de dose sans effet pour l'anastrozole, mais les effets observés aux doses faibles (1 mg/kg/jour) et moyennes (chien : 3 mg/kg/jour, rat : 5 mg/kg/jour) étaient liés soit aux propriétés pharmacologiques, soit à l'induction enzymatique de l'anastrozole, et n'étaient associés à aucune modification toxique ou dégénérative significative.

#### Mutagénicité

Les études de toxicologie génétique montrent que l'anastrozole n'est ni mutagène ni clastogène.

#### Toxicologie sur la reproduction

Dans une étude portant sur la fertilité, des rats mâles sevrés ont reçu pendant 10 semaines 50 ou 400 mg/l d'anastrozole par voie orale dans leur eau d'alimentation. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées ont été respectivement de 44,4 ( $\pm$  14,7) ng/ml et de 165 ( $\pm$ 90) ng/ml. Les indices de reproduction (accouplement) étaient affectés négativement dans les deux groupes de traitement, alors qu'une diminution de la fertilité ne s'observait qu'à la dose de 400 mg/l. Cette diminution était passagère. Après une période de récupération de 9 semaines sans traitement, tous les paramètres d'accouplement et de fertilité étaient comparables à ceux du groupe témoin.

L'administration orale d'anastrozole à des rates a induit une incidence élevée d'infertilité avec une dose de 1 mg/kg/jour et a augmenté la perte pré-nidation avec une dose de 0,02 mg/kg/jour. Ces effets se sont produits avec des doses cliniquement pertinentes. On ne peut exclure un effet chez l'être humain. Ces effets étaient liés à la pharmacologie de la substance et ont été totalement supprimés après une période de sevrage de la substance de 5 semaines.

L'administration orale d'anastrozole à des rates et des lapines gravides n'a pas induit d'effets tératogènes à des doses allant respectivement jusqu'à 1,0 et 0,2 mg/kg/jour. Les effets observés (augmentation du placenta chez les rates et échec de la gestation chez les lapines) étaient liés à la pharmacologie de la substance.

La survie des portées de rates ayant reçu des doses d'anastrozole de 0,02 mg/kg/jour et plus (du 17<sup>e</sup> jour de gestation au 22<sup>e</sup> jour suivant la mise bas) était compromise. Ces effets étaient liés à l'action pharmacologique du produit sur la parturition. Aucun effet délétère n'a été relevé sur le comportement ou les performances de reproduction de la première génération qui serait imputable à l'administration d'anastrozole à la mère.

### Carcinogénicité

Une étude de carcinogénicité de deux ans menée chez le rat a mis en évidence une augmentation de l'incidence de néoplasmes hépatiques et de polypes stromaux utérins chez la femelle, et des adénomes thyroïdiens chez le mâle, à dose élevée uniquement (25 mg/kg/jour). Ces effets ont été observés à une dose 100 fois supérieure à l'exposition maximale observée chez l'homme et sont considérés comme dénués de signification clinique pour le traitement des patientes par anastrozole.

Une étude du carcinogénicité potentiel de deux ans chez la souris a entraîné une induction de tumeurs ovariennes bénignes et des modifications de l'incidence de néoplasmes lymphoréticulaires (moins de sarcomes histiocytaires chez les femelles et davantage de décès consécutifs à des lymphomes). Ces effets sont considérés comme liés à l'inhibition de l'aromatase et spécifiques à la souris, et comme dénués de signification clinique pour le traitement des patientes par anastrozole.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Glycolate d'amidon sodique (de type A)

Stéarate de magnésium

Silice colloïdale anhydre

Hydroxypropylcellulose

Pelliculage :

Opadry II blanc:

Lactose monohydraté

Hypromellose

Macrogol 4000

Dioxyde de titane (E 171)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

*Plaquette en ALU/PVC:*

5 ans

*Flacon en PEHD :*

4 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

*Plaquette en ALU/PVC :*

Pas de précautions particulières de conservation.

*Flacon en PEHD :*

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en ALU/PVC contenues dans une boîte en carton, ou conditionnés dans un flacon en PEHD muni d'un bouchon à visser en PP.

Plaquette : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Flacon : 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières de conservation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

Plaquette : BE330967

Flacon : BE445146

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation de l'autorisation : 08 janvier 2009

Date de dernier renouvellement : 09 février 2018

**10. DATE DE MISE A JOUR/ D'APPROBATION DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 07/2025

Date d'approbation du texte : 09/2025