ANSM - Mis à jour le : 06/09/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ANASTROZOLE BIOGARAN 1 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Anastrozole.....1 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 93 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, portant l'inscription « ANA » et « 1 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ANASTROZOLE BIOGARAN est indiqué dans le :

- Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée ;

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ;

- Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée de ANASTROZOLE BIOGARAN chez les adultes, y compris le sujet âgé, est d’un comprimé de 1 mg une fois par jour.

Dans le cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs au stade précoce chez les femmes ménopausées, la durée recommandée du traitement hormonal adjuvant est de 5 ans.

Populations spéciales

Population pédiatrique

ANASTROZOLE BIOGARAN n’est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents en raison de données de tolérance et d’efficacité insuffisantes (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n’est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l’administration de ANASTROZOLE BIOGARAN devra s’effectuer avec précaution (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune modification posologique n’est recommandée chez les patientes présentant une affection hépatique légère. Une précaution est recommandée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.4).

Mode d’administration

ANASTROZOLE BIOGARAN doit être pris par voie orale.

4.3. Contre-indications

ANASTROZOLE BIOGARAN est contre-indiqué chez :

- les femmes enceintes ou allaitantes ;
- les patientes ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

ANASTROZOLE BIOGARAN ne doit pas être utilisé chez les femmes préménopausées. La ménopause doit être biologiquement confirmée (taux d’hormone lutéinisante [LH], taux d’hormone folliculo-stimulante [FSH] et/ou taux d’estradiol) chez toute patiente en cas de doute sur son statut ménopausique. Il n’existe pas de données supportant l’utilisation de ANASTROZOLE BIOGARAN en association aux analogues de la LHRH.

L’administration concomitante de ANASTROZOLE BIOGARAN avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Effet sur la densité minérale osseuse

ANASTROZOLE BIOGARAN abaissant les taux des estrogènes circulants, il peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse avec comme conséquence possible un risque accru de fracture (voir rubrique 4.8).

Chez les femmes ostéoporotiques ou à risque d’ostéoporose, la densité minérale osseuse doit être rigoureusement évaluée au début du traitement et ensuite à intervalles réguliers. Un

traitement ou une prévention appropriés de l'ostéoporose doivent être instaurés et surveillés attentivement. L'utilisation de traitements spécifiques tels que des bisphosphonates peut arrêter la perte minérale osseuse due à ANASTROZOLE BIOGARAN chez la femme ménopausée et peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

ANASTROZOLE BIOGARAN 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 être augmentée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) ; l'administration de ANASTROZOLE BIOGARAN chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 4.2). Le traitement doit être basé sur une évaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patiente individuellement.

Insuffisance rénale

ANASTROZOLE BIOGARAN n'a pas été évalué chez des patientes ayant un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale sévère. L'exposition à l'anastrozole chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas augmentée (taux de filtration glomérulaire 30mL/min, voir rubrique 5.2) ; chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration de ANASTROZOLE BIOGARAN doit être effectuée avec précaution (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

ANASTROZOLE BIOGARAN n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents car sa sécurité d'emploi et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe de patients (voir rubrique 5.1).

ANASTROZOLE BIOGARAN ne doit pas être administré en association à un traitement par hormone de croissance chez les garçons présentant un déficit en hormone de croissance. Dans l'étude clinique pivot, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été démontrées (voir rubrique 5.1). L'anastrozole réduisant les taux d'estradiol, ANASTROZOLE BIOGARAN ne doit pas être administré en association à un traitement par hormone de croissance chez les filles présentant un déficit en hormone de croissance. Aucune donnée de sécurité d'emploi à long terme chez l'enfant et l'adolescent n'est disponible.

Hypersensibilité au lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patientes 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.

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

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), indiquant qu'il est peu probable que l'administration de ANASTROZOLE BIOGARAN avec d'autres médicaments entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ayant pour origine les cytochromes CYP.

Les enzymes responsables du métabolisme de l’anastrozole n’ont pas été identifiées. La cimétidine, un inhibiteur faible et non spécifique des cytochromes CYP, n’a pas modifié les concentrations plasmatiques d’anastrozole. L’effet des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP est inconnu.

Une revue de la base de données de tolérance issue des études cliniques n'a pas révélé d'interaction cliniquement significative chez les patientes sous ANASTROZOLE BIOGARAN recevant également d’autres médicaments fréquemment prescrits. Il n’y a pas d’interaction cliniquement significative avec les bisphosphonates (voir rubrique 5.1).

L’administration concomitante de ANASTROZOLE BIOGARAN avec le tamoxifène ou des traitements contenant des estrogènes doit être évitée car elle est susceptible de diminuer son action pharmacologique (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n’existe aucune donnée sur l’utilisation de ANASTROZOLE BIOGARAN chez les femmes enceintes. Les études chez l’animal ont montré une toxicité de reproduction (voir rubrique 5.3). ANASTROZOLE BIOGARAN est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Il n’existe aucune donnée sur l’utilisation de ANASTROZOLE BIOGARAN pendant l’allaitement. ANASTROZOLE BIOGARAN est contre-indiqué pendant l’allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets d’anastrozole sur la fécondité dans l’espèce humaine n’ont pas été étudiés. Les études chez l’animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

ANASTROZOLE BIOGARAN n’a aucun effet ou un effet négligeable sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, il a été signalé des cas d'asthénie et de somnolence associés à l'utilisation de ANASTROZOLE BIOGARAN. La prudence est donc recommandée lors de la conduite d'automobiles ou de l'utilisation de machines tant que ce type de symptômes persiste.

4.8. Effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables issus des études cliniques, des études post? commercialisation ou des déclarations spontanées. Sauf si spécifié, les groupes de fréquence ont été calculés à partir du nombre d’événements indésirables rapportés dans une large étude de phase III, conduite chez 9 366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable ayant reçu un traitement adjuvant pendant 5 ans (étude ATAC : Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combinaison study).

Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d’organes (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), et très rare (1/10 000). Les effets indésirables les plus fréquents étaient céphalées, bouffées de chaleur, nausées, éruptions cutanées, arthralgies, raideurs articulaires, arthrite et asthénie.

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

Effets indésirables par SOC et fréquence		
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie
		Hypercholestérolémie
	Peu fréquent	Hypercalcémie (avec ou sans augmentation de l'hormone parathyroïdienne)
Affections psychiatriques	Très fréquent	Dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Somnolence
		Syndrome du canal carpien*
		Troubles sensoriels (dont paresthésie, perte et perversion du goût)
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Diarrhées
		Vomissements
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Augmentations des taux de phosphatases alcalines, d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase
	Peu fréquent	Augmentations des taux de gamma-GT et de 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 (incluant quelques cas de purpura de Henoch-Schönlein)**
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson
		Angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie /raideur articulaire
		Arthrite
		Ostéoporose

Effets indésirables par SOC et fréquence		
Fréquent	Douleur osseuse	
	Myalgie	
Peu fréquent	Doigt à ressort	
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Sécheresse vaginale
		Saignement vaginal***
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie

* Des événements du type syndrome du canal carpien ont été rapportés en plus grand nombre chez des patientes traitées par anastrozole dans les essais cliniques que parmi celles recevant un traitement par le tamoxifène. Cependant, la majorité de ces événements sont survenus chez des patientes ayant des facteurs de risque identifiables pour l'apparition de ces événements.

** Aucun cas de vascularite cutanée ou de purpura d'Henoch-Schönlein n'ayant été observé dans l'étude ATAC, la fréquence de ces événements peut donc être considérée comme « rare » (? 0,01 % et 0,1 %) sur la base de l'estimation la moins favorable.

*** Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment, principalement chez les patientes ayant un cancer du sein avancé, au cours des toutes premières semaines suivant le relais du traitement hormonal existant par anastrozole. En cas de persistance des saignements, il convient d'envisager des explorations complémentaires.

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

Tableau 2 : Evénements indésirables pré-spécifiés dans l'étude ATAC

Effets indésirables	**Anastrozole (N=3 092)**	**Tamoxifène (N=3 094)**
Bouffées de chaleur	1 104 (35,7%)	1 264 (40,9%)
Douleur/raideur articulaire	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 du rachis, de la hanche ou du poignet (Pouteau-Colles)	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fractures du poignet/Pouteau-Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fractures du rachis	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fractures de la hanche	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataractes	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Saignement vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Maladie cardiovasculaire ischémique	127 (4,1%)	104 (3,4%)

Effets indésirables	Anastrozole (N=3 092)	Tamoxifène (N=3 094)
Angine de poitrine	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarctus du myocarde	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Coronaropathie	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Ischémie myocardique	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Pertes vaginales	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Tout événement thrombo-embolique veineux	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Événement thrombo-embolique veineux profond, y compris embolie pulmonaire	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Événements vasculaires cérébraux ischémiques	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cancer de l'endomètre	4 (0,2%)	13 (0,6%)

Après un suivi médian de 68 mois, les taux de fractures observés ont été respectivement de 22 pour 1 000 patientes-années et 15 pour 1 000 patientes-années dans les groupes anastrozole et tamoxifène. Le taux de fractures observé sous anastrozole est similaire à celui rapporté dans les populations de femmes ménopausées d'âges correspondants. L'incidence de l'ostéoporose était de 10,5 % chez les patientes traitées par anastrozole, et de 7,3 % chez les patientes traitées par le tamoxifène.

Il n'a pas pu être établi si les taux de fractures et d'ostéoporose observés dans l'étude ATAC chez les patientes sous 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

L'expérience clinique liée à un surdosage accidentel est limitée. Dans les études chez l'animal, l'anastrozole a démontré une faible toxicité aiguë. Les essais cliniques ont été conduits avec différents dosages d'anastrozole jusqu'à une dose maximale de 60 mg en administration unique à des volontaires sains de sexe masculin et jusqu'à une dose journalière maximale de 10 mg administrée à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé ; ces doses ont été bien tolérées. Aucune dose unique d'anastrozole entraînant des symptômes engageant le pronostic vital n'a été identifié. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage et le traitement doit être symptomatique.

La conduite à adopter face à un surdosage doit tenir compte de l'éventualité de l'ingestion simultanée de plusieurs produits. Si la patiente est consciente, des vomissements peuvent être provoqués. La dialyse peut s'avérer utile, anastrozole n'étant pas fortement lié aux protéines. Les mesures habituelles de prise en charge, incluant la surveillance des fonctions vitales et la surveillance attentive de la patiente sont indiquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs enzymatiques, code ATC : L02BG03.

Mécanisme d’action et effets pharmacodynamiques

ANASTROZOLE BIOGARAN est un puissant et hautement sélectif inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Chez la femme ménopausée, l'estradiol résulte principalement de la conversion, dans les tissus périphériques, de l'androstènedione en estrone via le complexe enzymatique de l'aromatase. L'estrone est ensuite convertie en estradiol. Il a été démontré qu'une réduction du taux d'estradiol circulant avait un effet bénéfique chez la femme atteinte d'un cancer du sein. Chez la femme ménopausée, ANASTROZOLE BIOGARAN, à raison d'une dose quotidienne de 1 mg, a supprimé de plus de 80 % la production de l'estradiol mesuré par une méthode de dosage hautement sensible.

ANASTROZOLE BIOGARAN est dénué de toute activité progestative, androgénique ou estrogénique.

Des doses journalières de ANASTROZOLE BIOGARAN jusqu'à 10 mg par jour n’ont eu aucun effet sur la sécrétion de cortisol ou d'aldostérone, mesurée avant ou après le test standard de stimulation à l'hormone adréno-cortico-tropique (ACTH). Une supplémentation en corticoïde n’est donc pas nécessaire.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer du sein à un stade avancé

Traitement de première ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées

Deux études cliniques en double aveugle et contrôlées de schéma similaire (étude 1033IL/0030 et étude 1033IL/0027) ont été menées afin de comparer l’efficacité de l’anastrozole à celle du tamoxifène en première ligne de traitement chez les femmes ménopausées atteintes d’un cancer du sein localement avancé ou métastatique à récepteurs hormonaux positifs ou inconnus. 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 principaux des deux essais étaient le temps jusqu’à progression tumorale, le taux de réponse objective tumorale et la tolérance.

Pour les critères principaux, l’étude 1033IL/0030 a montré un avantage statistiquement significatif pour l’anastrozole comparativement au tamoxifène en termes de temps jusqu’à progression tumorale (Hazard ratio (HR) 1,42 ; Intervalle de confiance (IC) à 95 % [1,11 ; 1,82], temps médian jusqu’à progression de 11,1 et 5,6 mois pour l’anastrozole et le tamoxifène respectivement, p = 0,006) ; les taux de réponse objective tumorale étaient similaires pour l’anastrozole et le tamoxifène. Dans l’étude 1033IL/0027, les taux de réponse objective tumorale et les temps jusqu’à progression tumorale ont été similaires pour l’anastrozole et le tamoxifène.

Les résultats sur les critères secondaires ont conforté les résultats sur les critères principaux d’efficacité. Le nombre des décès survenus dans l’ensemble des groupes de traitement des deux essais était trop faible pour permettre des conclusions quant à une différence sur la survie globale.

Traitement de deuxième ligne du cancer du sein à un stade avancé chez des femmes ménopausées

L’anastrozole a été étudié dans deux essais cliniques contrôlés (étude 0004 et étude 0005) chez des femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade avancé ayant progressé à la suite d’un traitement par le tamoxifène pour le cancer du sein à un 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'efficacité étaient le temps jusqu'à 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 les deux études, il n'y a eu aucune différence significative entre les bras de traitement quels que soient les paramètres d'efficacité.

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez les patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs

Dans une large étude de phase III réalisée chez 9 366 patientes ménopausées présentant un cancer du sein opérable et traitées pendant 5 ans (voir ci-dessous), l'anastrozole s'est montré statistiquement supérieur au tamoxifène en termes de survie sans maladie. Un bénéfice encore plus important a été observé en termes de survie sans maladie en faveur de l'anastrozole versus tamoxifène dans la population de patientes, possédant des récepteurs hormonaux positifs, définie prospectivement.

Tableau 3 : Résumé des critères d'évaluation d'ATAC : Analyse après réalisation de 5 ans de traitement

Critères d'efficacité	**Nombre d'évènements (fréquence)**		
	Population en ITT (intention de traitement)		Population à positifs
	Anastrozole (N=3 125)	Tamoxifène (N= 3 116)	Anastrozole 2618)
Survie sans maladie[a]	575 (18,4)	651 (20,9)	424 (16,2)
Hazard ratio	0,87		
IC à 95% bilatéral	0,78 à 0,97		
Valeur de p	0,0127		
Survie sans récidive à distance[b]	500 (16,0)	530 (17,0)	370 (14,1)
Hazard ratio	0,94		
IC à 95% bilatéral	0,83 à 1,06		
Valeur de p	0,2850		
Temps jusqu'à récidive[c]	402 (12,9)	498 (16,0)	282 (10,8)
Hazard ratio	0,79		
IC à 95% bilatéral	0,70 à 0,90		
Valeur de p	0,0005		
Temps jusqu'à récidive à distance[d]	324 (10,4)	375 (12,0)	226 (8,6)
Hazard ratio	0,86		
IC à 95% bilatéral	0,74 à 0,99		
Valeur de p	0,0427		
Cancer du sein primitif controlatéral	35 (1,1)	59 (1,9)	26 (1,0)
Odds ratio	0,59		
IC à 95% bilatéral	0,39 à 0,89		0,30 à 0,76
Valeur de p	0,0131		0,0018

Survie globale[e]	411 (13,2)	420 (13,5)	296 (11,3)
Hazard ratio	0,97		0,97
IC à 95% bilatéral	0,85 à 1,12		0,83 à 1,14
Valeur de p	0,7142		0,7339

[a] La survie sans maladie inclut toutes les récidives et est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).

[b] La survie sans maladie à distance est définie comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès (toutes causes confondues).

[c] Le temps jusqu'à récidive est défini comme la première survenue d'une récidive locorégionale, d'un nouveau cancer du sein controlatéral, d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.

[d] Le temps jusqu'à récidive à distance est défini comme la première survenue d'une récidive à distance ou le décès dû au cancer du sein.

[e] Nombre de patientes (%) qui sont décédées.

L'association anastrozole et tamoxifène n'a démontré aucun bénéfice en termes d'efficacité en comparaison au tamoxifène chez l'ensemble des patientes comme dans la population possédant des récepteurs hormonaux positifs. Ce bras de traitement a été arrêté lors de cette étude.

Avec une mise à jour des résultats à 10 ans de suivi médian, la comparaison à long terme des effets du traitement d'anastrozole par rapport au tamoxifène sont en accord avec ceux des analyses précédentes.

Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce chez des patientes possédant des récepteurs hormonaux positifs et ayant été traitées par le tamoxifène en adjuvant

Dans une étude de phase III (Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group 8 – ABCSG 8) conduite chez 2 579 femmes ménopausées avec cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs ayant été traitées par chirurgie avec ou sans radiothérapie et sans chimiothérapie (voir ci?dessous), le passage sous anastrozole après 2 ans d'un traitement adjuvant par tamoxifène était statistiquement supérieur pour la survie sans maladie comparativement à celles poursuivant le traitement par tamoxifène, après un suivi médian de 24 mois.

Tableau 4 : Critères d'évaluation de l'étude ABCSG 8 et résumé des résultats

Critères d'efficacité	**Nombre d'évènements (fréquence)**	
	Anastrozole (N= 1 297)	Tamoxifène (N= 1 282)
Survie sans maladie	65 (5,0)	93 (7,3)
Hazard ratio	0,67	
IC à 95% bilatéral	0,49 à 0,92	
Valeur de p	0,014	
Temps jusqu'à récidive (toutes causes)	36 (2,8)	66 (5,1)
Hazard ratio	0,53	
IC à 95% bilatéral	0,35 à 0,79	
Valeur de p	0,002	

Temps jusqu'à récidive à distance	22 (1,7)	41 (3,2)
Hazard ratio	0,52	
IC à 95% bilatéral	0,31 à 0,88	
Valeur de p	0,015	
Nouveau cancer du sein controlatéral	7 (0,5)	15 (1,2)
Odds ratio	0,46	
IC à 95% bilatéral	0,19 à 1,13	
Valeur de p	0,090	
Survie globale	43 (3,3)	45 (3,5)
Hazard ratio	0,96	
IC à 95% bilatéral	0,63 à 1,46	
Valeur de p	0,840	

Deux autres études similaires (GABG/ARNO 95 et ITA), dont pour l'une les patientes avaient été traitées par chirurgie et par chimiothérapie, ainsi qu'une analyse combinée des études ABCSG 8 et GABG/ARNO 95 ont confirmé ces résultats.

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

Densité minérale osseuse (DMO)

Dans l'étude de phase III/IV SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate), 234 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à récepteurs hormonaux positifs et éligibles au traitement par anastrozole 1 mg par jour ont été stratifiées dans des groupes à risque faible, modéré et élevé en fonction de leur risque existant de fragilité fracturaire. Le paramètre principal d'efficacité analysé était la densité minérale osseuse du rachis lombaire déterminée par DEXA scan. Toutes les patientes ont reçu un traitement par vitamine D et calcium. Les patientes du groupe à faible risque ont reçu anastrozole seul (n = 42), celles du groupe à risque modéré ont été randomisées pour recevoir anastrozole plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 77) ou anastrozole plus un placebo (n = 77) et celles du groupe à risque élevé ont reçu anastrozole plus risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 38). Le critère principal était la modification de la densité minérale osseuse du rachis lombaire à 12 mois par rapport à l'entrée dans l'étude.

L'analyse principale à 12 mois a montré que les patientes déjà exposées à un risque modéré à élevé de fragilité fracturaire n'avaient présenté aucune diminution de leur densité minérale osseuse (mesurée au rachis lombaire par DEXA scan) lorsque traitées par anastrozole 1 mg/jour en association au 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. La modification de la DMO totale de la hanche à 12 mois par rapport à l'inclusion dans l'étude (critère secondaire d'efficacité) a été en accord avec ces résultats.

Cette étude a apporté les preuves que l'administration de bisphosphonates pourrait être envisagée dans la prise en charge d'une éventuelle perte minérale osseuse chez les femmes ménopausées atteintes de cancer du sein à un stade précoce éligibles à un traitement par anastrozole.

Population pédiatrique

ANASTROZOLE BIOGARAN n'est pas indiqué pour une utilisation chez les enfants et les adolescents. L'efficacité n'a pas été établie dans les populations pédiatriques étudiées (voir ci?dessous). Le nombre d'enfants traités était trop limité pour permettre de tirer des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi. Aucune donnée sur les effets potentiels d'un traitement à long terme par ANASTROZOLE BIOGARAN chez les enfants et les adolescents n'est disponible (voir rubrique 5.3).

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études avec l'anastrozole dans un ou plusieurs sous-groupes d'enfants présentant une petite taille en raison d'un déficit en hormone de croissance, d'une testotoxicose, d'une gynécomastie ou d'un syndrome de McCune-Albright (voir rubrique 4.2).

Petite taille due à un déficit en hormone de croissance

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, a évalué 52 garçons pubères (âgés de 11 à 16 ans inclus) présentant un déficit en hormone de croissance traités par 1 mg/jour d'anastrozole ou placebo pendant 12 à 36 mois en association avec une hormone de croissance. Seuls 14 sujets sous anastrozole ont terminé les 36 mois de traitement.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée par rapport au placebo sur les paramètres liés à la croissance (la taille adulte prédite, la taille, la taille SDS [score de déviation standard de la taille] et la vitesse de croissance). Les données sur la taille finale n'étaient pas disponibles. Bien que le nombre d'enfants traités soit trop limité pour permettre des conclusions fiables sur le plan de la sécurité d'emploi, une augmentation du taux de fractures et une tendance à la diminution de la densité minérale osseuse ont été observées chez les enfants traités par anastrozole, par rapport à ceux sous placebo.

Testotoxicose

Une étude multicentrique en ouvert, non comparative a évalué 14 enfants de sexe masculin (âgés de 2 à 9 ans) présentant une puberté précoce familiale limitée aux garçons, aussi appelée testotoxicose, traités par l'association anastrozole et bicalutamide. L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de cette association pendant 12 mois. Sur les 14 patients inclus dans l'étude, 13 ont terminé le traitement de 12 mois avec l'association (1 patient a été perdu de vue). Après 12 mois de traitement, aucune différence significative sur le taux de croissance n'a été observée en comparaison aux 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude.

Études portant sur la gynécomastie

L'essai 0006 était une étude randomisée, multicentrique en double aveugle, concernant 82 garçons pubères (âgés de 11 à 18 ans inclus) ayant une gynécomastie présente depuis au moins 12 mois recevant soit anastrozole 1 mg par jour soit un placebo pendant au moins 6 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité par anastrozole 1 mg et le groupe placebo en termes de nombre de patients ayant une réduction du volume total des seins supérieure ou égale à 50 % après 6 mois de traitement.

L'essai 001 était une étude de pharmacocinétique ouverte à doses répétées d'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 d'au moins 50 % du volume combiné des deux seins, calculée entre le premier jour d'inclusion et le sixième mois de traitement et de déterminer la tolérance et la sécurité d'emploi de ce traitement. Une diminution de 50 % ou plus du volume total des seins a été observée chez 56 % (20/36) des garçons après 6 mois.

Étude dans le syndrome de McCune Albright

L’essai 0046 était un essai exploratoire international, multicentrique, en ouvert, chez 28 filles (âgées de 2 à 10 ans inclus) présentant un syndrome de McCune Albright (SMA) traitées par anastrozole. L’objectif principal était d’évaluer la tolérance et l’efficacité d’anastrozole 1 mg/jour chez des patientes présentant un SMA. L’efficacité du traitement de l'étude a été déterminée sur la base de la proportion de patientes satisfaisant à des critères prédéfinis ayant trait aux saignements vaginaux, à l’âge osseux et à la vitesse de la croissance. Aucune modification statistiquement significative de la fréquence du nombre jours de saignements vaginaux n’a été observée sous traitement. Aucune modification cliniquement significative du stade de Tanner, du volume ovarien moyen ou du volume utérin moyen n’a été constatée. Aucune modification statistiquement significative du taux d’augmentation de l’âge osseux sous traitement comparativement à la période initiale n’a été observée. Le taux de croissance (en cm/année) a significativement diminué (p 0,05) du mois 0 au mois 12 et pendant la seconde période de 6 mois (du mois 7 au mois 12) par rapport à sa valeur avant traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de l'anastrozole est rapide et les concentrations plasmatiques atteignent typiquement leur maximum dans les deux heures suivant l'administration (patiente à jeun). L'ingestion d'aliments entraîne une légère diminution de la vitesse d'absorption sans influer cependant sur l'ampleur de celle-ci. Cette légère modification du taux d’absorption ne devrait pas exercer un effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques à l’état d’équilibre au cours d’un traitement par des comprimés de ANASTROZOLE BIOGARAN à raison d’une prise par jour. Les concentrations plasmatiques en anastrozole atteignent le niveau d'équilibre au bout de 7 prises quotidiennes dans environ 90 à 95 % des cas, et l’accumulation est de 3 à 4 fois. Rien n'indique que les paramètres pharmacocinétiques caractérisant l'anastrozole soient fonction du temps ou de la dose.

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

Distribution

La liaison de l'anastrozole aux protéines plasmatiques est de 40 % environ.

Élimination

L'anastrozole est éliminé lentement avec une demi-vie d'élimination plasmatique de 40 à 50 heures. L'anastrozole subit chez la femme ménopausée un métabolisme intense, moins de 10 % de la dose étant excrétée dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures suivant l'administration. Le métabolisme de l'anastrozole s'effectue par N-désalkylation, hydroxylation et glucuronoconjugaison. Les métabolites sont excrétés principalement dans l'urine. Le triazole, principal métabolite plasmatique, n'inhibe pas l'aromatase.

Insuffisance rénale ou hépatique

Après administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l’anastrozole était approximativement 30 % plus basse chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique stabilisée par rapport au groupe contrôle (Etude 1033IL/0014). Cependant, les concentrations plasmatiques d’anastrozole chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique étaient comprises dans la fourchette des concentrations observées chez les sujets sains dans les autres essais. Les concentrations plasmatiques d’anastrozole observées dans les essais cliniques d’efficacité à

long terme chez des patientes avec une insuffisance hépatique étaient dans la fourchette des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance hépatique.

Après administration orale, la clairance apparente (CL/F) de l'anastrozole n'était pas modifiée chez les volontaires ayant une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire 30 mL/min) dans l'étude 1033IL/0018, en accord avec le fait que l'anastrozole est majoritairement éliminé par métabolisation. Les concentrations plasmatiques d'anastrozole observées dans les essais cliniques d'efficacité à long terme chez des patientes avec une insuffisance rénale étaient dans la fourchette des concentrations plasmatiques d'anastrozole observées chez des patientes sans insuffisance rénale. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, l'administration de ANASTROZOLE BIOGARAN devra s'effectuer avec précaution (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Chez les garçons (10-17 ans) présentant une gynécomastie pubère, l'anastrozole était rapidement absorbé, largement distribué et était éliminé lentement avec une demi-vie d'environ 2 jours. La clairance de l'anastrozole est plus basse chez les filles (3-10 ans) que chez les garçons plus âgés et l'exposition plus élevée. Chez les filles, l'anastrozole présente une distribution importante et une élimination lente.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité en administration répétée, génotoxicité, potentiel carcinogène, et toxicité sur la reproduction dans la population indiquée.

Toxicité aiguë

Dans les études chez l'animal, la toxicité n'a été observée qu'à des doses élevées. Chez les rongeurs, lors d'études de toxicité aiguë, la dose létale médiane d'anastrozole était supérieure à 100 mg/kg/jour, par voie orale, et à 50 mg/kg/jour par voie intrapéritonéale. Dans une étude de la toxicité orale aiguë chez le chien, la dose létale médiane était supérieure à 45 mg/kg/jour.

Toxicité chronique

Dans les études chez l'animal, des effets indésirables n'ont été observés qu'à des doses élevées. Les études de toxicité par administration réitérée ont été réalisées chez le rat et le chien. Au cours des études de toxicité, il n'a pas été établi de dose sans effet pour l'anastrozole, mais les effets qui ont été observés aux doses faibles (1 mg/kg/jour) et moyennes (chien : 3 mg/kg/jour; rat : 5 mg/kg/jour) étaient liés soit aux propriétés pharmacologiques, soit aux propriétés d'induction enzymatique de l'anastrozole, et n'étaient pas accompagnés de modification toxique ou dégénérative significative.

Mutagénicité

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

Etude toxicologique de la reproduction

Dans une étude portant sur la fertilité, des rats mâles sevrés ont reçu pendant 10 semaines par voie orale 50 ou 400 mg/l d'anastrozole dans leur eau d'alimentation. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées étaient respectivement de 44,4 (±14,7) ng/mL et de 165 (±

90) ng/mL. Les indicateurs d'accouplement étaient affectés négativement dans les deux groupes de traitement, une diminution de la fertilité était observée uniquement à la dose de 400 mg/l. Cette diminution était passagère car après une période de récupération de 9 semaines sans traitement, tous les paramètres d'accouplement et de fertilité étaient comparables aux valeurs du groupe témoin.

L'administration orale d'anastrozole chez la rate a entraîné une forte augmentation de l'infertilité à 1 mg/kg/jour et une diminution de la nidation à 0,02 mg/kg/jour. Ces effets se sont produits à des doses cliniquement significatives. Un effet chez l'homme ne peut être exclu. Ces effets étaient liés à la pharmacologie du produit et étaient totalement réversibles 5 semaines après l'arrêt de son administration.

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

La survie de la portée de rates qui avaient reçu au moins 0,02 mg/kg/jour d'anastrozole (du 17 ème jour de la gestation au 22ème jour post-partum) a été compromise. Ces effets étaient liés aux effets pharmacologiques de l'anastrozole sur la mise bas. Il n'y a pas eu d'effets indésirables sur le comportement ni sur la performance reproductive de la première génération de jeunes rats, qui pourraient être attribués à l'administration d'anastrozole à la mère.

Cancérogénicité

Dans une étude d'oncogénicité chez le rat d'une durée de 2 ans, seules des doses élevées (25 mg/kg/jour) ont induit une augmentation de l'incidence de néoplasies hépatiques et de polypes interstitiels au niveau de l'utérus de rates et de l'incidence des adénomes thyroïdiens chez les rats mâles. Ces modifications se sont produites avec une dose correspondant à 100 fois l'exposition de doses thérapeutiques chez l'être humain et elles ne sont pas considérées comme cliniquement significatives pour le traitement de patientes par anastrozole.

Une étude d'oncogénicité d'une durée de 2 ans réalisée sur des souris a donné lieu à l'apparition de tumeurs ovariennes bénignes et à une perturbation de l'incidence des néoplasies lymphoréticulaires (moins de sarcomes histiocytiques chez les souris femelles et davantage de décès consécutifs aux lymphomes). Ces modifications sont considérées comme des effets spécifiques à la souris de l'inhibition de l'aromatase et comme non cliniquement significatifs pour le traitement de patientes par anastrozole.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, povidone, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage : Hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 ou 300 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 359 005 4 8 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 007 7 7 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 008 3 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 010 8 8 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 011 4 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 013 7 8 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 014 3 9 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 016 6 8 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 017 2 9 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 018 9 7 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 019 5 8 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 359 020 3 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 576 866 8 0 : 300 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.