ANASTROZOLE

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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Somnolence Syndrome du canal carpien*
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 Angioedème
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie /raideur articulaire Arthrite Ostéoporose
	Fréquent	Douleur osseuse
	Peu fréquent	Doigt à ressort

Effets indésirables par SOC et fréquence		
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 » ($\geq 0,01$ % 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

Evénements indésirables	Anastrozole (n=3092)	Tamoxifène (n=3094)
Bouffées de chaleur	1104 (35,7 %)	1264 (40,9 %)
Douleur/raideur articulaire	1100 (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 %)
Hémorragie vaginale	167 (5,4 %)	317 (10,2 %)
Maladie cardio-vasculaire ischémique	127 (4,1 %)	104 (3,4 %)
Angine de poitrine	71 (2,3 %)	51 (1,6 %)
Infarctus du myocarde	37 (1,2 %)	34 (1,1 %)
Maladie coronarienne	25 (0,8 %)	23 (0,7 %)
Ischémie myocardique	22 (0,7 %)	14 (0,5 %)

Ecoulement vaginal	109 (3,5 %)	408 (13,2 %)
Evénement thrombo-embolique veineux quelconque	87 (2,8 %)	140 (4,5 %)
Thrombo-embolies veineuses profondes, y compris embolies pulmonaires	48 (1,6 %)	48 (1,6 %)
Evénements 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 : www.ansm.sante.fr.