Aromasin

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aromasin 25 mg comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : exémestane.

Chaque comprimé enrobé contient 25 mg d'exémestane.

Excipients à effet notoire
Chaque comprimé contient 30,2 mg de saccharose et 0,003 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.
Comprimé enrobé de forme arrondie, biconvexe, blanc cassé, portant la mention "7663" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aromasin est indiqué en traitement adjuvant du cancer du sein invasif précoce (CSP) à récepteurs estrogéniques positifs, chez la femme postménopausée, après un traitement adjuvant initial par tamoxifène d'une durée de 2 à 3 ans.

Aromasin est indiqué dans le traitement du cancer du sein avancé chez la femme postménopausée naturellement ou induite, dont la maladie a progressé après un traitement par anti-œstrogènes.
L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes négatives pour les récepteurs œstrogéniques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Patientes adultes et âgées
La dose recommandée d'Aromasin est de 1 comprimé de 25 mg à prendre une fois par jour, de préférence après un repas.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement par Aromasin devra être maintenu jusqu'à une durée totale de cinq ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'Aromasin). Il sera suspendu plus tôt en cas de récidive tumorale.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, le traitement par Aromasin devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes évidents de progression de la tumeur.

Aucune adaptation de la dose n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Chez les femmes préménopausées et chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aromasin ne sera pas administré chez les patientes en préménopause endocrinienne. Par conséquent, chaque fois qu'il est cliniquement indiqué, l'état postménopausique devra être confirmé par la détermination des taux de LH, de FSH et d'œstradiol.

Aromasin sera utilisé avec prudence chez les patientes présentant un trouble de la fonction rénale ou hépatique.

Les comprimés d'Aromasin contiennent du saccharose et ne peuvent pas être administrés aux patientes présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose ou du galactose ou d'un déficit en sucrase isomaltase.

Les comprimés d'Aromasin contiennent du parahydroxybenzoate de méthyle qui peut être à l'origine de réactions allergiques (réactions retardées possibles).

Aromasin est un puissant inhibiteur de la synthèse estrogénique, et une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une augmentation du taux de fractures ont été observées après administration du produit (voir rubrique 5.1). En début de traitement adjuvant par Aromasin, chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose, il faudra réaliser une évaluation de la santé minérale osseuse, pour obtenir des valeurs de référence pour le traitement, basée sur les directives et pratiques cliniques actuelles. L'évaluation de la densité minérale osseuse devra se faire au cas par cas pour les patientes atteintes de la maladie à un stade avancé. Malgré l'absence de données quant aux effets du traitement de la diminution de densité minérale osseuse induite par Aromasin, les patientes traitées par Aromasin devront être surveillées étroitement et un traitement de l'ostéoporose, ou sa prophylaxie, doit être mis en place chez les patientes à risque.

Il faut envisager de procéder à une évaluation de routine des taux de 25-hydroxy-vitamine D avant le début du traitement par inhibiteurs de l'aromatase, étant donné la forte prévalence de déficience sévère chez la femme atteinte d'un cancer du sein à un stade précoce. Les femmes en carence de vitamine D devront recevoir une supplémentation en vitamine D.

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

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

In vitro, il a été montré que le médicament est métabolisé par le cytochrome P450 CYP3A4 et par les aldocétoréductases (voir rubrique 5.2.) et qu'il n'inhibe aucune des principales isoenzymes du CYP.
Dans une étude de pharmacocinétique clinique, l'inhibition spécifique du CYP3A4 par le kétoconazole n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'exémestane.

Dans une étude d'interaction avec la rifampicine, puissant inducteur du CYP450, administrée à la dose de 600 mg/jour avec une dose unique de 25 mg d'exémestane, l'ASC de l'exémestane a été réduite de 54 % et sa C_{max} de 41 %. La pertinence clinique de cette interaction n'ayant pas été évaluée, une co-administration avec des médicaments connus comme inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, les anticonvulsivants (par ex., phénytoïne et carbamazépine) et les préparations herbales à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), pourrait réduire l'efficacité d'Aromasin.

Aromasin doit être utilisé avec précaution en co-administration avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite. Il n'y a pas d'expérience clinique d'une utilisation concomitante d'Aromasin avec d'autres médicaments anticancéreux.

Aromasin ne doit pas être administré en même temps que des médicaments contenant des œstrogènes car ces derniers annuleraient son action pharmacologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à Aromasin n'est disponible. Les études animales ont mis en évidence une toxicité reproductive (voir rubrique 5.3). Aromasin est dès lors contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Allaitement
Il n'est pas connu si l'exémestane est excrété dans le lait maternel. Aromasin ne doit pas être administré chez les femmes qui allaitent.

Femmes périménopausées ou en âge de procréer
Le médecin doit discuter la nécessité d'une contraception appropriée avec les femmes qui peuvent devenir enceintes, y compris les femmes qui sont périménopausées ou qui sont devenues récemment postménopausées, jusqu'à ce que leur état postménopausique soit complètement établi (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

L'exémestane a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des cas d'assoupissement, de somnolence, d'asthénie et de vertiges ont été décrits lors de l'utilisation de l'exémestane. Les patientes doivent être averties que si ces effets apparaissent, leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser des machines ou conduire une voiture peuvent être réduites.

4.8 Effets indésirables

Toutes les études cliniques menées avec Aromasin à une dose standard de 25 mg/jour montrent qu'Aromasin est généralement bien toléré, les effets indésirables étant généralement légers à modérés.

Le taux d'arrêt du traitement pour événements indésirables était de 7,4 % chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce et recevant un traitement adjuvant par Aromasin après traitement adjuvant initial par tamoxifène. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (22 %), arthralgies (18 %) et fatigue (16 %).

Le taux d'arrêt du traitement pour événements indésirables était de 2,8 % dans la population générale de patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (14 %) et nausées (12 %).

La majeure partie des effets indésirables peut être attribuée aux conséquences pharmacologiques normales de la carence en estrogènes (bouffées de chaleur, par exemple).

Les effets indésirables rapportés par les études cliniques et après la mise sur le marché sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Très fréquent — Leucopénie (**)
Fréquent — Thrombocytopénie (**)
Fréquence indéterminée — Numération de lymphocytes diminuée (**)

Affections du système immunitaire :
Peu fréquent — Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition :
Fréquent — Anorexie

Affections psychiatriques :
Très fréquent — Dépression, insomnie

Affections du système nerveux :
Très fréquent — Céphalées, vertiges
Fréquent — Syndrome du canal carpien, paresthésie
Rare — Somnolence

Affections vasculaires :
Très fréquent — Bouffées de chaleur

Affections gastro-intestinales :
Très fréquent — Douleurs abdominales, nausées
Fréquent — Vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie

Affections hépatobiliaires :
Rare — Hépatite(†), hépatite cholestatique(†)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Très fréquent — Hyperhidrose
Fréquent — Alopécie, éruptions cutanées, urticaire, prurit
Rare — Exanthème pustuleux aigu généralisé(†)

Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Très fréquent — Douleurs articulaires et musculo-squelettiques(*)
Fréquent — Fracture, ostéoporose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
Très fréquent — Douleurs, fatigue
Fréquent — Œdème périphérique, asthénie

Investigations :
Très fréquent Enzyme hépatique augmentée, bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée

(*) incluent : arthralgies et, moins fréquemment, douleurs au niveau des extrémités, ostéoarthrite, douleurs dorsales, arthrite, myalgie et raideurs articulaires.
(**) Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rarement rapportés. On a observé une diminution occasionnelle des lymphocytes chez approximativement 20 % des patientes recevant Aromasin, en particulier chez celles présentant déjà une lymphopénie ; cependant, les valeurs moyennes des lymphocytes chez ces patientes n'ont pas changé significativement au cours du temps et aucune augmentation correspondante des infections virales n'a été observée. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, ces effets n'ont pas été observés.
(†) Fréquence calculée d'après une règle de 3.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des événements indésirables et affections prédéfinis dans l'étude sur le cancer du sein à un stade précoce Intergroup Exemestane Study (IES), quelle que soit la causalité, rapportés chez des patientes sous traitement d'épreuve et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

Evénements indésirables et affections	**Exémestane (N = 2249)**	**Tamoxifène (N = 2279)**
Bouffées de chaleur	491 (21,8 %)	457 (20,1 %)
Fatigue	367 (16,3 %)	344 (15,1 %)
Céphalées	305 (13,6 %)	255 (11,2 %)
Insomnie	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Augmentation de la sudation	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Affections gynécologiques	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Vertiges	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Nausées	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Ostéoporose	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Hémorragie vaginale	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Autre cancer primitif	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Vomissements	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Troubles de la vision	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Complications thromboemboliques	16 (0,7 %)	42 (1,8 %)
Fracture ostéoporotique	14 (0,6 %)	12 (0,5 %)
Infarctus du myocarde	13 (0,6 %)	4 (0,2 %)

Dans l'étude IES, la fréquence des événements cardiaques ischémiques dans les bras de traitement exémestane et tamoxifène était de 4,5 % contre 4,2 %, respectivement. Aucune différence significative n'a été observée pour aucun événement cardiovasculaire individuel, y compris l'hypertension (9,9 % contre 8,4 %), l'infarctus du myocarde (0,6 % contre 0,2 %) et la défaillance cardiaque (1,1 % contre 0,7 %).

Dans l'étude IES, l'exémestane était associé à une incidence plus grande d'hypercholestérolémie, comparé au tamoxifène (3,7 % contre 2,1 %).

Dans une étude randomisée, en double insu, séparée, menée chez des femmes postménopausées avec un cancer du sein à un stade précoce et à bas risque, qui étaient traitées à l'exémestane (N=73) ou au placebo (N=73) pendant 24 mois, l'exémestane était associé à une diminution moyenne de 7-9 % du cholestérol HDL plasmatique contre une augmentation de 1% pour le placebo. Il y avait également une diminution de 5-6 % de l'apoliprotéine A1 dans le groupe exémestane contre 0-2 % pour le placebo. L'effet des autres paramètres lipidiques analysés (cholestérol total, cholestérol LDL, triglycérides, apoliprotéine B et lipoprotéine a) était très similaire dans les deux groupes de traitement. La signification clinique de ces résultats n'est pas claire.

Dans l'étude IES, l'ulcère gastrique a été observé à une fréquence plus élevée dans le bras exémestane que dans le bras tamoxifène (0,7 % contre < 0,1 %). La majorité des patientes sous exémestane qui ont présenté un ulcère gastrique recevaient un traitement concomitant par anti-inflammatoires non-stéroïdiens et/ou avaient des antécédents d'ulcère gastrique.

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 - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

4.9 Surdosage

Des études cliniques ont été conduites avec Aromasin, donné en dose unique jusqu'à 800 mg chez des femmes volontaires saines et en dose quotidienne jusqu'à 600 mg chez des patientes postménopausées présentant un cancer du sein avancé ; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'Aromasin susceptible de provoquer des symptômes potentiellement fatals n'est pas connue. Chez le rat et chez le chien, une létalité a été observée après l'administration orale de doses uniques équivalant respectivement à 2000 et 4000 fois la dose recommandée chez l'être humain sur une base de mg/m². Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage et le traitement doit être symptomatique. Des mesures générales de soutien, incluant un contrôle fréquent des paramètres vitaux et une surveillance étroite de la patiente, sont indiquées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur stéroïdien de l'aromatase, agent anti-néoplasique, Code ATC : L02BG06

Mécanisme d'action
Exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté au substrat naturel, l'androstènedione. Chez les femmes postménopausées, les œstrogènes sont produits principalement par conversion des androgènes en œstrogènes par l'enzyme aromatase dans les tissus périphériques. La carence œstrogénique induite par l'inhibition de l'aromatase constitue un traitement efficace et sélectif du cancer du sein hormonodépendant chez les femmes postménopausées. Chez les femmes post-ménopausées, Aromasin *per os* diminuait significativement les concentrations sériques d'œstrogènes à partir d'une dose de 5 mg, atteignant une suppression maximale (>90 %) avec une dose comprise entre 10 et 25 mg. Chez les patientes postménopausées présentant un cancer du sein, traitées à la dose de 25 mg par jour, l'aromatisation dans l'ensemble de l'organisme était réduite de 98 %.

Exémestane ne possède aucune activité progestative ou œstrogène. Une légère activité androgénique, probablement due au dérivé 17-hydro, a été observée principalement aux doses élevées. Dans des études portant sur l'administration de doses quotidiennes multiples, Aromasin n'a pas eu d'effet décelable sur la biosynthèse du cortisol ou de l'aldostérone au niveau des surrénales, mesurée avant et après épreuve à l'ACTH, ce qui démontre sa sélectivité vis-à-vis des autres enzymes impliquées dans la stéroïdogenèse.

La substitution glucocorticoïde ou minéralocorticoïde n'est donc pas nécessaire. Une légère augmentation non dose-dépendante des taux sériques de LH et de FSH a été observée, même à faibles doses; cet effet est toutefois attendu pour la classe pharmacologique et résulte probablement du feed-back au niveau hypophysaire suite à la réduction des taux d'œstrogènes qui stimulent la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, également chez les femmes postménopausées.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce :
Lors d'une étude multicentrique, randomisée, en double insu (IES), menée chez 4724 patientes postménopausées atteintes d'un cancer du sein à récepteurs œstrogéniques positifs ou d'un cancer du sein primitif inconnu, les patientes n'ayant pas récidivé après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène ont été randomisées pour recevoir 2 à 3 ans de traitement par Aromasin (25 mg/jour) ou tamoxifène (20 ou 30 mg/jour) en vue d'obtenir une hormonothérapie d'une durée totale de 5 ans.
Suivi médian de 52 mois dans IES
Après une durée médiane de traitement d'environ 30 mois et un suivi médian d'environ 52 mois, le traitement séquentiel avec Aromasin, après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène, a été associé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans maladie (DFS) par rapport à la poursuite du traitement par tamoxifène. Sur la période d'étude observée, l'analyse a montré qu'Aromasin réduisait de 24 % le risque de récidive de cancer du sein par rapport au tamoxifène (hazard ratio : 0,76 ; p = 0,00015). La supériorité de l'exémestane sur le tamoxifène en ce qui concerne la DFS était manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou la chimiothérapie antérieure.

Aromasin réduit également significativement le risque de cancer du sein controlatéral (hazard ratio : 0,57 ; p = 0,04158).
Dans toute la population de l'étude, une tendance à une meilleure survie globale a été observée pour l'exémestane (222 décès) par rapport au tamoxifène (262 décès) avec un hazard ratio de 0,85 (test du log-rank : p = 0,07362), ce qui représente une réduction de 15 % du risque de décès en faveur de l'exémestane. Une réduction statistiquement significative de 23 % du risque de décès (hazard ratio pour la survie globale 0,77 ; test du Chi-carré de Wald : p = 0,0069) a été observée pour l'exémestane comparativement au tamoxifène après ajustement pour les facteurs pronostiques prédéfinis (à savoir statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation du THS et utilisation de biphosphonates).

Principaux résultats d'efficacité à 52 mois chez l'ensemble des patientes (population en intention de traiter) et chez les patientes positives pour les récepteurs œstrogéniques :

Critère d'évaluation Population	Exémestane Evénements/N (%)	Tamoxifène Evénements/N (%)	Hazard ratio (95 % IC)	valeur de p*
Survie sans maladie [a]				
Ensemble des patientes	**354** /2352 (15,1 %)	**453** /2372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
RE+patientes	**289** /2023 (14,3 %)	**370** /2021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Cancer du sein controlatéral				
Ensemble des patientes	**20** /2352 (0,9 %)	**35** /2372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
RE+patientes	**18** /2023 (0,9 %)	**33** /2021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Survie sans cancer du sein [b]				
Ensemble des patientes	**289** /2352 (12,3 %)	**373** /2372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
RE+patientes	**232** /2023 (11,5 %)	**305** /2021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Survie sans récidive à distance [c]				
Ensemble des patientes	**248** /2352 (10,5 %)	**297** /2372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
RE+patientes	**194** /2023 (9,6 %)	**242** /2021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Survie globale [d]				
Ensemble des patientes	**222** /2352 (9,4 %)	**262** /2372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
RE+patientes	**178** /2023 (8,8 %)	**211** /2021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test du log-rank ; RE+patientes = patientes positives pour les récepteurs œstrogéniques
[a] La survie sans maladie est définie comme étant la première survenue de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès de toute cause ;
[b] La survie sans cancer du sein est définie comme étant la première survenue de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de mortalité due au cancer du sein ;
[c] La survie sans récidive à distance est définie comme étant la première survenue de récidive à distance ou de mortalité due au cancer du sein ;
[d] La survie globale est définie comme étant la survenue du décès de toute cause.

Dans l'analyse additionnelle du sous-groupe de patientes positives pour les récepteurs œstrogéniques ou de statut inconnu, le hazard ratio non ajusté pour la survie globale était de 0,83 (test du log-rank : p = 0,04250), ce qui représente une réduction statistiquement et cliniquement significative de 17 % du risque de décès.

Les résultats de l'étude ancillaire sur l'os IES ont montré que les femmes traitées par Aromasin après avoir suivi un traitement par tamoxifène durant 2 à 3 ans présentaient une diminution modérée de la densité minérale osseuse. Dans l'étude globale, l'incidence des fractures liées au traitement, évaluée durant les 30 mois de la période de traitement, était plus élevée chez les patientes traitées par Aromasin que chez celles recevant du tamoxifène (4,5 % et 3,3 % respectivement, p = 0,038).

Les résultats de l'étude ancillaire sur l'endomètre IES indiquent, après 2 ans de traitement, une réduction médiane de l'épaisseur de l'endomètre de 33 % chez les patientes recevant
Aromasin par rapport à une absence de changement notable chez les patientes traitées par tamoxifène. L'épaississement de l'endomètre, rapporté au début de l'étude est revenu à la normale (<5 mm) pour 54 % des patientes traitées par Aromasin.

Suivi médian de 87 mois dans IES
Après une durée médiane de traitement de 30 mois environ et un suivi médian de 87 mois environ, les résultats ont montré qu'un traitement séquentiel par exémestane après 2 à 3 ans de thérapie adjuvante par tamoxifène était corrélé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la DFS, par rapport à la poursuite d'un traitement par tamoxifène. Les résultats ont montré que, durant la période d'étude observée, Aromasin réduisait significativement le risque de récidive du cancer du sein de 16 % par rapport au tamoxifène (hazard ratio 0,84 ; p = 0,002).
De façon générale, la supériorité de l'exémestane sur le tamoxifène en ce qui concerne la DFS était manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou la chimio- ou hormonothérapie antérieure. Dans quelques sous-groupes de faible taille d'échantillon, la différence n'est pas restée significative. Ces résultats tendent à montrer une tendance en faveur d'exémestane chez les patientes présentant plus de 9 ganglions positifs, ou ayant été précédemment traitées par une chimiothérapie de type CMF. Chez les patientes avec un statut ganglionnaire inconnu, ou une chimiothérapie antérieure différente, ou également une hormonothérapie antérieure inconnue ou manquante, une tendance non statistiquement significative en faveur de tamoxifène a été observée.

De plus, l'exémestane a prolongé significativement la survie sans cancer du sein (hazard ratio 0,82, p = 0,00263) et la survie sans récidive à distance (hazard ratio 0,85, p = 0,02425).

Aromasin a également réduit le risque de cancer du sein controlatéral, même si l'effet n'était plus statistiquement significatif durant la période d'étude observée (hazard ratio 0,74, p = 0,12983). Dans la population entière de l'étude, une tendance à l'amélioration de la survie globale a été observée avec exémestane (373 décès), par rapport à tamoxifène (420 décès) avec un hazard ratio égal à 0,89 (test du log-rank : p = 0,08972), ce qui représente une réduction du risque de décès de 11 % en faveur d'exémestane.
Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 18 % (Risque Relatif pour la survie globale : 0,82 ; test du Chi^2 de Wald : p=0,0082) a été observée avec exémestane par rapport à tamoxifène dans la population entière de l'étude après ajustement des facteurs pronostiques prédéfinis (à savoir statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation du THS et utilisation de bisphosphonates).

Dans l'analyse additionnelle du sous-groupe de patientes positives pour les récepteurs œstrogéniques ou de statut inconnu, le hazard ratio non ajusté pour la survie globale était de 0,86 (test du log-rank : p = 0,04262), ce qui représente une réduction statistiquement et cliniquement significative de 14 % du risque de décès.

Les résultats de la sous-étude sur l'os indiquent qu'un traitement par exémestane pendant 2 à 3 ans suite à un traitement par tamoxifène de 2 à 3 ans augmente la perte osseuse durant la période sous traitement (% de modification moyenne de la densité minérale osseuse à 36 mois : exémestane : -3,37 [colonne vertébrale], -2,96 [hanche totale] et tamoxifène : -1,29 [colonne vertébrale], -2,02 [hanche totale]). Cependant, 24 mois après la fin de la période de traitement, des différences minimes de variation de la DMO par rapport aux valeurs de référence ont été observées pour les deux groupes de traitement, le bras tamoxifène montrant des réductions finales de la DMO légèrement plus élevées dans tous les sites (pourcentage moyen de variation de la DMO après 24 mois -2,17 [rachis], -3,06 [hanche totale] pour l'exémestane et -3,44 [rachis], -4,15 [hanche totale] pour le tamoxifène).

Le taux de fractures rapportées pendant les périodes de traitement puis de suivi a été significativement plus important dans le groupe exémestane que dans le groupe tamoxifène (169 [7,3 %] *versus* 122 [5,2 %] ; p = 0,004), mais aucune différence n'a été relevée dans le taux de fractures considérées comme ostéoporotiques.

Suivi final de 119 mois dans IES
Après une durée médiane de traitement de 30 mois environ et un suivi médian de 119 mois environ, les résultats ont montré qu'un traitement séquentiel par exémestane après 2 à 3 ans de thérapie adjuvante par tamoxifène était corrélé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la DFS, par rapport à la poursuite d'un traitement par tamoxifène. L'analyse a montré que durant la période d'étude observée, l'exémestane réduisait le risque de récidive du cancer du sein de 14 % par rapport au tamoxifène (hazard ratio 0,86 ; p = 0,00393). La supériorité de l'exémestane sur le tamoxifène en ce qui concerne la DFS était manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou la chimiothérapie antérieure.

L'exémestane a également prolongé significativement la survie sans cancer du sein (hazard ratio 0,83 ; p < 0,00152) et la survie sans récidive à distance (hazard ratio 0,86 ; p = 0,02213). L'exémestane a également réduit le risque de cancer du sein controlatéral, même si l'effet n'était plus statistiquement significatif (hazard ratio 0,75 ; p = 0,10707).

Dans la population entière de l'étude, la survie globale n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes avec 467 décès (19,9 %) survenus dans le groupe sous exémestane et 510 décès (21,5 %) dans le groupe sous tamoxifène (hazard ratio 0,91 ; p = 0,15737, non ajusté pour tests multiples). Pour le sous-ensemble de patientes positives pour les récepteurs œstrogéniques ou de statut inconnu, le hazard ratio de survie globale non ajusté a été de 0,89 (test du log-rank : p = 0,07881) dans le groupe sous exémestane par rapport au groupe sous tamoxifène.

Dans la population entière de l'étude, une réduction statistiquement significative de 14 % du risque de décès (hazard ratio pour la survie globale 0,86 ; test du Chi-carré de Wald : p = 0,0257) a été observée pour l'exémestane par rapport au tamoxifène après ajustement pour les facteurs pronostiques prédéfinis (à savoir statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation du THS et utilisation de bisphosphonates).

Une plus faible incidence des deuxièmes cancers primitifs (autres que du sein) a été observée chez les patientes traitées par exémestane par rapport aux patientes traitées par tamoxifène seul (9,9 % contre 12,4 %).

Dans l'étude principale dont le suivi médian chez toutes les participantes a été de 119 mois (0 - 163,94) et la durée médiane du traitement par exémestane a été de 30 mois (0 à 40,41), des fractures osseuses ont été signalées chez 169 patientes (7,3 %) dans le groupe sous exémestane par rapport aux 122 patientes (5,2 %) du groupe sous tamoxifène (p = 0,004).

Résultats d'efficacité de l'étude IES chez des patientes postménopausées atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce (ITT)

	Nombre d'événements		Hazard Ratio	
	Exémestane	Tamoxifène	Hazard Ratio	Valeur de p
Traitement médian à 30 mois et suivi médian à 34,5 mois				
Survie sans maladie[a]	213	306	0,69 (IC à 95 % : 0,58-0,82)	0,00003
Survie sans cancer du sein[b]	171	262	0,65 (IC à 95 % : 0,54-0,79)	< 0,00001
Cancer du sein controlatéral	8	25	0,32 (IC à 95 % : 0,15-0,72)	0,00340
Survie sans récidive à distance[c]	142	204	0,70 (IC à 95 % : 0,56-0,86)	0,00083
Survie globale[d]	116	137	0,86 (IC à 95 % : 0,67-1,10)	0,22962
Traitement médian à 30 mois et suivi médian à 52 mois				
Survie sans maladie[a]	354	453	0,77 (IC à 95 % : 0,67-0,88)	0,00015
Survie sans cancer du sein[b]	289	373	0,76 (IC à 95 % : 0,65-0,89)	0,00041
Cancer du sein controlatéral	20	35	0,57 (IC à 95 % : 0,33-0,99)	0,04158
Survie sans récidive à distance[c]	248	297	0,83 (IC à 95 % : 0,70-0,98)	0,02621
Survie globale[d]	222	262	0,85 (IC à 95 % : 0,71-1,02)	0,07362
Traitement médian à 30 mois et suivi médian à 87 mois				
Survie sans maladie[a]	552	641	0,84 (IC à 95 % : 0,75-0,94)	0,002
Survie sans cancer du sein[b]	434	513	0,82 (IC à 95 % : 0,72-0,94)	0,00263
Cancer du sein controlatéral	43	58	0,74 (IC à 95 % : 0,50-1,10)	0,12983
Survie sans récidive à distance[c]	353	409	0,85 (IC à 95 % : 0,74-0,98)	0,02425
Survie globale[d]	373	420	0,89 (IC à 95 % : 0,77-1,02)	0,08972
Traitement médian à 30 mois et suivi médian à 119 mois				
Survie sans maladie[a]	672	761	0,86 (IC à 95 % : 0,77-0,95)	0,00393
Survie sans cancer du sein[b]	517	608	0,83 (IC à 95 % : 0,74-0,93)	0,00152
Cancer du sein controlatéral	57	75	0,75 (IC à 95 % : 0,53-1,06)	0,10707
Survie sans récidive à distance[c]	411	472	0,86 (IC à 95 % : 0,75-0,98)	0,02213
Survie globale[d]	467	510	0,91 (IC à 95 % : 0,81-1,04)	0,15737

IC = intervalle de confiance ; IES = Intergroup Exemestane Study ; ITT = en intention de traiter.
a. La survie sans maladie est définie comme étant la première survenue de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès de toute cause.
b. La survie sans cancer du sein est définie comme étant la première survenue de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de mortalité due au cancer du sein.
c. La survie sans récidive à distance est définie comme étant la première survenue de récidive à distance ou de mortalité due au cancer du sein.
d. La survie globale est définie comme étant la survenue du décès de toute cause.

Traitement du cancer du sein à un stade avancé
Dans une étude clinique randomisée, contrôlée et soumise à un panel de relecture indépendant, Aromasin à la dose quotidienne de 25 mg a

démontré un allongement statistiquement significatif de la survie, du temps jusqu'à progression, et du temps jusqu'à échec du traitement par rapport au traitement hormonal de référence : l'acétate de mégestrol. L'étude a été conduite chez des patientes postménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé progressant après ou pendant un traitement par le tamoxifène, donné en adjuvant ou en première intention devant une maladie avancée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale de comprimés d'Aromasin, l'exémestane est rapidement absorbé. La fraction de la dose absorbée au niveau gastro-intestinal est importante. La biodisponibilité absolue chez l'être humain n'est pas connue mais on suppose qu'elle est limitée par un effet "first-pass" important. Ce même effet a donné une biodisponibilité absolue de 5 % chez le rat et chez le chien. Après une dose unique de 25 mg, les taux plasmatiques maximums de 18 ng/ml sont atteints après 2 heures. L'ingestion simultanée de nourriture augmente la biodisponibilité de 40 %.

Distribution
Le volume de distribution de l'exémestane, non corrigé pour la biodisponibilité orale, est d'environ 20 000 l. La cinétique est linéaire et la demi-vie d'élimination finale est de 24 heures. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 90 % et est indépendante de la concentration. L'exémestane et ses métabolites ne se lient pas aux érythrocytes.

Il n'y a pas d'accumulation imprévisible après administration de doses répétées.

Elimination
L'exémestane est métabolisé par oxydation du groupe méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP3A4 et/ou par réduction du groupe 17-céto par l'aldocétoréductase suivie d'une conjugaison. La clairance de l'exémestane, non corrigée pour la biodisponibilité orale, est d'environ 500 l/h. Les métabolites sont inactifs ou ont une action inhibitrice moindre sur l'aromatase que la substance-mère. La quantité excrétée dans l'urine sous forme inchangée représente 1 % de la dose administrée. En une semaine, des quantités équivalentes (40 %) d'exémestane marqué au ^{14}C ont été éliminées dans l'urine et dans les fèces.

Populations spéciales

Age
On n'a observé aucune corrélation significative entre l'exposition systémique à Aromasin et l'âge des sujets.

Trouble de la fonction rénale
Chez les patientes présentant des troubles sévères de la fonction rénale (CL_{Cr} <30 ml/min), l'exposition systémique à l'exémestane était deux fois plus importante que chez les volontaires sains. Vu le profil de sécurité de l'exémestane, aucune adaptation des doses n'est considérée comme nécessaire.

Trouble de la fonction hépatique
Chez les patientes présentant des troubles modérés à graves de la fonction hépatique, l'exposition à l'exémestane était 2-3 fois plus importante que chez les volontaires sains. Vu le profil de sécurité de l'exémestane, aucune adaptation des doses n'est considérée comme nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Etudes toxicologiques
Les résultats obtenus dans les études toxicologiques à dose répétée chez le rat et le chien étaient généralement imputables à l'activité pharmacologique de l'exémestane, notamment les effets sur les organes reproducteurs et les organes accessoires. D'autres effets toxicologiques (sur le foie, les reins ou le système nerveux central) ont été uniquement observés pour des expositions considérées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'être humain, ce qui les rend peu relevants pour l'usage clinique.

Mutagénicité

Exémestane n'était pas génotoxique chez les bactéries (Ames test), dans les cellules de hamster chinois V79, dans les hépatocytes de rat ni dans le test du micronoyau de souris. Bien que l'exémestane soit clastogène dans les lymphocytes *in vitro*, il ne l'était pas dans deux études *in vivo*.

Toxicologie reproductive

Aromasin était embryotoxique chez le rat et le lapin à des taux d'exposition systémique semblables à ceux obtenus chez l'être humain à la dose de 25 mg/jour. Il n'y avait aucune preuve de tératogénicité.

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité réalisée pendant deux ans chez des rats femelles, aucune tumeur liée au traitement n'a été observée. Chez les rats mâles l'étude a été arrêtée à la semaine 92, en raison de décès prématurés par néphropathie chronique. Dans une étude de carcinogénicité réalisée pendant deux ans chez des souris, une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques dans les deux sexes a été observée à la dose intermédiaire et à la dose élevée (150 et 450 mg/kg/jour). Ce résultat est considéré comme lié à l'induction d'enzymes microsomiques hépatiques, un effet observé chez les souris mais pas dans les études cliniques. Une augmentation de l'incidence des adénomes tubuleux rénaux a également été notée chez les souris mâles à la dose élevée (450 mg/kg/jour). Cette modification est considérée comme spécifique de l'espèce et du sexe et s'est produite à une dose équivalant à 63 fois l'exposition observée à la dose thérapeutique chez l'homme. Aucun de ces effets n'est considéré comme cliniquement pertinent pour le traitement de patients par l'exémestane.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : Silice colloïdale hydratée, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), polysorbate.

Enrobage : Hypromellose, alcool polyvinylique, siméthicone, macrogol, saccharose, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane (E171), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), cire d'esters cétyliques, talc, cire de carnauba.

Encre d'impression : Alcool éthylique, gomme-laque, oxydes de fer (E172), oxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

15, 20, 30, 90, 100 et 120 comprimés emballés sous plaquettes (Aluminium-PVDC/ PVC-PVDC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Pfizer NV/SA
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles, Belgique

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

BE 208521

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

Date de première autorisation : 13/01/2000
Date de dernier renouvellement : 08/08/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2022

BEL 21G12