

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exémestane..... 25 mg

Pour un comprimé enrobé.

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 blanc cassé, rond, biconvexe avec les chiffres « 7663 » imprimés sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

AROMASINE est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par tamoxifène.

AROMASINE est indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux estrogènes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et personnes âgées

La dose recommandée d'AROMASINE est de 1 comprimé à 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 AROMASINE devra être maintenu jusqu'à une durée totale de cinq ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'AROMASINE). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur.

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale (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 la femme en pré-ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

AROMASINE ne doit pas être administré chez la femme en pré-ménopause. Par conséquent, des dosages de LH, FSH et estradiol devront être effectués pour confirmer la ménopause, si nécessaire.

AROMASINE doit être utilisé avec précaution chez des patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

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

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

AROMASINE est un puissant inhibiteur de la synthèse estrogénique, et une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et une augmentation de l'incidence des fractures ont été observées après son administration (voir rubrique 5.1). Au début d'un traitement adjuvant par AROMASINE, les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose doivent bénéficier d'une évaluation médicale de la densité minérale osseuse, selon la pratique et les recommandations cliniques actuelles. Les patientes atteintes d'une maladie à un stade avancé doivent bénéficier d'une évaluation de la densité minérale osseuse au cas par cas. Malgré l'absence de données sur les effets d'un traitement sur la diminution de la densité minérale osseuse induite par AROMASINE, les patientes traitées par AROMASINE devront être surveillées étroitement, et un traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose devra être mis en place chez les patientes à risque.

Il convient d'envisager une évaluation de routine du taux de 25-hydroxy-vitamine D avant le début du traitement par inhibiteur de l'aromatase en raison de la prévalence élevée du déficit sévère chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce. Les femmes qui présentent un déficit en vitamine D doivent recevoir un supplément de vitamine D.

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, 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 CYP 3A4 par le kétoconazole n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique d'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'aire sous la courbe (AUC)

d'exémestane a été réduite de 54 % et sa concentration maximale (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 (ex : phénytoïne et carbamazépine) et les préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), pourrait réduire l'efficacité d'AROMASINE.

AROMASINE 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'AROMASINE avec d'autres médicaments anticancéreux.

AROMASINE ne doit pas être co-administré avec des médicaments contenant des œstrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique sur des grossesses exposées à AROMASINE n'est disponible.

Certains effets toxiques d'AROMASINE ont été démontrés lors des études de reproduction réalisées chez l'animal (voir rubrique 5.3). Par conséquent, AROMASINE est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

Etant donné que l'excrétion d'exémestane dans le lait maternel est inconnue, AROMASINE ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

Femmes en péri-ménopause ou en âge de procréer

Le médecin discutera de la nécessité de mettre en place une contraception adaptée avec les patientes susceptibles d'être enceintes, incluant les patientes en péri-ménopause ou les patientes récemment ménopausées, jusqu'à ce que la ménopause soit clairement établie (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

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 rapportés lors de l'utilisation d'exémestane. Les patientes doivent être averties que si ces effets apparaissent, leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser les machines ou conduire une voiture peuvent être altérées.

4.8. Effets indésirables

Dans toutes les études cliniques menées à la dose conventionnelle de 25 mg par jour, AROMASINE a généralement été bien toléré, les effets indésirables étaient généralement légers à modérés. Le taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables est de 7,4 % chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce et recevant un traitement adjuvant par AROMASINE après un traitement adjuvant initial par tamoxifène.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (22 %), arthralgies (18 %) et fatigue (16 %).

Dans la population globale de patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables est de 2,8 %.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (14 %) et nausées (12 %).

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

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques et après la commercialisation sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Leur fréquence est définie comme suit : très fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100 à < 1/10), peu fréquents (? 1/1 000 à < 1/100), rares (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rares (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très fréquents	Leucopénie (**).
Fréquents	Thrombocytopénie (**).
Fréquence indéterminée	Diminution du taux de lymphocytes (**).

Affections du système immunitaire :

Peu fréquents	Hypersensibilité.
---------------	-------------------

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents	Anorexie.
-----------	-----------

Affections psychiatriques :

Très fréquents	Dépression, insomnie.
----------------	-----------------------

Affections du système nerveux :

Très fréquents	Céphalées, sensations vertigineuses.
Fréquents	Syndrome du canal carpien, paresthésie.
Rares	Somnolence.

Affections vasculaires :

Très fréquents	Bouffées de chaleur.
----------------	----------------------

Affections gastro-intestinales :

Très fréquents	Douleurs abdominales, nausées.
Fréquents	Vomissements, diarrhée, constipation, dyspepsie.

Affections hépatobiliaires :

Rares	Hépatite (?), hépatite cholestatique (?).
-------	---

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquents	Hyperhidrose.
Fréquents	Alopécie, éruption cutanée transitoire, urticaire, prurit.
Rares	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (?).

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif :

Très fréquents	Douleurs articulaires et musculosquelettiques (*).
Fréquents	Fractures, ostéoporose.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents	Douleur, fatigue.
Fréquents	?dème périphérique, asthénie.

Investigations :

Très fréquents	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 thrombocytopénies et de leucopénies ont été rarement rapportés. Une diminution occasionnelle des lymphocytes chez approximativement 20 % des patientes recevant AROMASINE a été observée, en particulier chez celles présentant déjà une lymphocytopénie. Cependant, les valeurs moyennes des lymphocytes chez ces patientes n'ont pas changé significativement au cours du temps, et aucune augmentation des infections virales n'a été observée. Ces effets n'ont pas été observés dans les études sur le cancer du sein à un stade précoce.

(?) Fréquence calculée au moyen de la 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 les patientes sous traitement et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

Evénements indésirables et affections	Exémestane (n = 2 249)	Tamoxifène (n = 2 279)
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 %)
Sensations vertigineuses	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)

Événements indésirables et affections	Exémestane (n = 2 249)	Tamoxifène (n = 2 279)
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 groupes de traitement par exémestane et par tamoxifène est respectivement de 4,5 % et 4,2 %. Aucune différence significative n'a été observée pour les événements cardiovasculaires incluant l'hypertension artérielle (9,9 % versus 8,4 %), l'infarctus du myocarde (0,6 % versus 0,2 %) et l'insuffisance cardiaque (1,1 % versus 0,7 %).

Dans l'étude IES, exémestane est associé à une incidence plus élevée d'hypercholestérolémie comparativement à tamoxifène (3,7% versus 2,1 %).

Dans une autre étude randomisée, en double aveugle, menées chez les femmes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce à faible risque et traitées par exémestane (N = 73) ou placebo (N = 73) sur 24 mois, exémestane est associé en moyenne à une réduction de 7-9 % du HDL-cholestérol plasmatique, versus une augmentation de 1 % pour le placebo. Une réduction de 5-6 % de l'apolipoprotéine A1 a été observée dans le groupe exémestane versus 0-2 % pour le groupe placebo. L'effet sur les autres paramètres lipidiques analysés (cholestérol total, LDL cholestérol, triglycérides, apolipoprotéine-B et lipoprotéine -a) est très similaire dans les 2 groupes. La signification clinique de ces résultats n'est pas clairement déterminée.

Dans l'étude IES, la fréquence des ulcères gastriques est plus élevée dans le groupe traité par exémestane que dans le groupe par tamoxifène (0,7 % versus < 0,1 %). Dans la plupart des cas, les patientes traitées par exémestane qui ont développé un ulcère gastrique recevaient de façon concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou avaient des antécédents d'ulcère.

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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Des études cliniques ont été conduites avec AROMASINE, donné en dose unique jusqu'à 800 mg chez des volontaires sains et en dose quotidienne jusqu'à 600 mg chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein avancé; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'AROMASINE susceptible de provoquer des symptômes menaçant le pronostic vital n'est pas connue. Chez le Rat et le Chien, une létalité a été observée après administration orale de doses uniques équivalentes respectivement à 2 000 et 4 000 fois celle recommandée chez la

femme sur une base de mg/m². Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage et le traitement doit être symptomatique. Un traitement symptomatique général incluant un contrôle fréquent des paramètres vitaux et une surveillance étroite de la patiente est indiqué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur stéroïdien de l'aromatase ; Agent antinéoplasique, 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 ménopausées, les estrogènes sont produits principalement par la conversion des androgènes en estrogènes, grâce à l'aromatase dans les tissus périphériques. La carence en estrogènes induite par l'inhibition de l'aromatase constitue un traitement efficace et sélectif du cancer du sein hormono-dépendant chez les femmes ménopausées. Chez les femmes ménopausées, AROMASINE p.o. a diminué significativement les concentrations sériques en estrogènes 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 ménopausées présentant un cancer du sein, traitées avec une dose journalière de 25 mg, l'aromatase dans l'ensemble de l'organisme a été réduite de 98 %.

Exémestane ne possède aucune activité progestative ou estrogénique. 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, AROMASINE n'a pas eu d'effet décelable sur la biosynthèse surrénalienne du cortisol ou de l'aldostérone, mesurée avant et après épreuve à l'ACTH ; ce qui démontre sa sélectivité vis-à-vis des autres enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse.

La substitution glucocorticoïde et 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 d'un rétro-contrôle au niveau hypophysaire suite à une réduction des taux d'estrogènes qui stimule la sécrétion pituitaire des gonadotrophines également chez les femmes ménopausées.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce :

Lors d'une étude (IES) multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 4724 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs ou inconnus, les patientes n'ayant pas récidivé après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène ont été randomisées pour recevoir 3 à 2 ans de traitement par AROMASINE (25 mg/jour) ou tamoxifène (20 ou 30 mg/jour) afin d'obtenir une hormonothérapie d'une durée totale de 5 ans.

IES suivi médian de 52 mois

Après une durée médiane de traitement de 30 mois et un suivi médian d'environ 52 mois, le traitement séquentiel avec AROMASINE, après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène, est 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 observée, l'analyse montre qu'AROMASINE réduit de 24 % le risque de récurrence de cancer du sein par rapport à tamoxifène (Risque Relatif (RR) [hazard ratio (HR)] : 0,76 ; p = 0,00015). L'effet

bénéfique d'exémestane par rapport à tamoxifène en ce qui concerne la DFS est manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou le traitement antérieur par chimiothérapie.

AROMASINE réduit également significativement le risque de cancer du sein controlatéral (hazard ratio : 0,57 ; p = 0,04158). Dans l'ensemble de la population étudiée, une tendance à une amélioration de la survie globale a été observée avec exémestane (222 décès) par rapport à tamoxifène (262 décès), avec un risque relatif de 0,85 (test du log-rang : p = 0,07362), représentant une réduction du risque de décès de 15 % en faveur d'exémestane. Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 23 % (risque relatif pour la survie globale ; 0,77, test du Chi² de Wald : p = 0,0069) a été observée avec exémestane par rapport à tamoxifène après ajustement des facteurs pronostiques prédéfinis (statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation d'un THS et administration de bisphosphonates).

Principaux résultats d'efficacité à 52 mois chez l'ensemble des patientes (en intention de traiter) et chez les patientes exprimant des récepteurs aux estrogènes

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 / 2 352 (15,1 %)	453 / 2 372 (19,1 %)	0,76 (0,67-0,88)	0,00015
Patientes RE+	289 / 2 023 (14,3 %)	370 / 2 021 (18,3 %)	0,75 (0,65-0,88)	0,00030
Cancer du sein controlatéral				
Ensemble des patientes	20 / 2 352 (0,9 %)	35 / 2 372 (1,5 %)	0,57 (0,33-0,99)	0,04158
Patientes RE+	18 / 2 023 (0,9 %)	33 / 2 021 (1,6 %)	0,54 (0,30-0,95)	0,03048
Survie sans cancer du sein ^b				
Ensemble des patientes	289 / 2 352 (12,3 %)	373 / 2 372 (15,7 %)	0,76 (0,65-0,89)	0,00041
Patientes RE+	232 / 2 023 (11,5 %)	305 / 2 021 (15,1 %)	0,73 (0,62-0,87)	0,00038
Survie sans récurrence à distance ^c				
Ensemble des patientes	248 / 2 352 (10,5 %)	297 / 2 372 (12,5 %)	0,83 (0,70-0,98)	0,02621
Patientes RE+	194 / 2 023 (9,6 %)	242 / 2 021 (12,0 %)	0,78 (0,65-0,95)	0,01123
Survie globale ^d				
Ensemble des patientes	222 / 2 352 (9,4 %)	262 / 2 372 (11,0 %)	0,85 (0,71-1,02)	0,07362
Patientes RE+	178 / 2 023 (8,8 %)	211 / 2 021 (10,4 %)	0,84 (0,68-1,02)	0,07569

* Test du log-rank ; patientes RE+ = patientes dont les cellules tumorales expriment des récepteurs aux estrogènes.

^a La survie sans maladie est définie comme étant la première apparition de récurrence 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 récurrence locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès due au cancer du sein.

^c La survie sans récurrence à distance est définie comme étant la première survenue de récurrence à distance ou de décès due au cancer du sein.

^d La survie globale est définie comme étant la survenue du décès de toute cause.

Dans l'analyse complémentaire de la sous-population des patientes exprimant des récepteurs aux estrogènes ou de statut hormonal inconnu, le risque relatif de survie globale non ajusté est de 0,83 (test du log-rang : $p = 0,04250$), ce qui représente une réduction cliniquement et statistiquement significative de 17 % du risque de décès.

Les résultats de la sous-étude IES sur l'os montrent que les femmes traitées par AROMASINE après avoir suivi un traitement par tamoxifène durant 2 à 3 ans, présentent une diminution modérée de la densité minérale osseuse. Dans l'étude globale, l'incidence des fractures sur 30 mois de traitement a été plus élevée chez les patientes traitées par AROMASINE que chez celles recevant tamoxifène (4,5 % et 3,3 % respectivement, $p = 0,038$).

Les résultats de la sous étude IES sur l'endomètre indiquent, après 2 ans de traitement, une diminution médiane de l'épaisseur de l'endomètre de 33 % chez les patientes recevant AROMASINE et pas de variation 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 AROMASINE.

IES suivi médian de 87 mois

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 exemestane après 2 à 3 ans de thérapie adjuvante par tamoxifène était associé 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 sur la période d'étude observée, AROMASINE a permis une réduction significative du risque de récurrence de cancer du sein de 16 % comparé au tamoxifène (Risque Relatif (RR) [hazard ratio (HR)] : 0,84 ; $p = 0,002$).

De façon générale, l'effet bénéfique d'exemestane par rapport à tamoxifène sur la DFS était manifeste, indépendamment du statut ganglionnaire ou d'un traitement antérieur par chimiothérapie ou hormonothérapie.

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'exemestane 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, 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'exemestane a également prolongé de manière significative la survie sans cancer du sein (Risque Relatif (RR) [hazard ratio (HR)] : 0,82 ; $p = 0,00263$) et la survie sans récurrence à distance (hazard ratio 0,85 ; $p = 0,02425$).

AROMASINE a réduit également le risque de cancer du sein controlatéral, bien que cet effet n'était plus statistiquement significatif sur la période d'étude observée (Risque Relatif (RR) [hazard ratio (HR)] : 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 exemestane (373 décès), par rapport à tamoxifène (420 décès) avec un hazard ratio de 0,89 (test du log-rang : $p = 0,08972$), ce qui représente une réduction du risque de décès de 11 % en faveur d'exemestane. Après ajustement des facteurs pronostiques prédéfinis (statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation d'un THS et administration de

bisphosphonates), une réduction statistiquement significative du risque de décès de 18 % (Risque Relatif pour la survie globale : 0,82 ; test du Chi² de Wald : p = 0,0082) a été observée avec exémestane par rapport à tamoxifène dans la population entière de l'étude.

Dans l'analyse complémentaire de la sous-population des patientes exprimant des récepteurs aux estrogènes ou avec statut hormonal inconnu, le risque relatif de survie globale non ajusté était de 0,86 (test du log-rank : p = 0,04262), ce qui représente une réduction cliniquement et statistiquement 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 (DMO) à 36 mois par rapport à la valeur de base : 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 minimales dans la modification de la DMO par rapport à la valeur de base ont été observées dans les 2 groupes de traitement, le bras tamoxifène présentant une réduction finale de la DMO légèrement plus importante sur tous les sites (% de modification moyenne de la DMO par rapport à la valeur de base à 24 mois après traitement : exémestane : -2,17 [colonne vertébrale], -3,06 [hanche totale] et tamoxifène : -3,44 [colonne vertébrale], -4,15 [hanche totale]).

Le nombre de fractures rapportées pendant les périodes de traitement et pendant le 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 nombre de fractures considérées comme ostéoporotiques.

IES suivi final de 119 mois

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 associé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la DFS, par rapport à la poursuite d'un traitement par tamoxifène. Les résultats ont montré qu'au cours de la période d'étude observée, l'exémestane a permis une réduction du risque de récurrence de cancer du sein de 14 % comparé au tamoxifène (Risque Relatif (RR) [hazard ratio (HR)] : 0,86, p = 0,00393). L'effet bénéfique d'exémestane par rapport à tamoxifène sur la DFS était manifeste, indépendamment du statut ganglionnaire ou d'un traitement antérieur par chimiothérapie.

L'exémestane a également prolongé de manière significative la survie sans cancer du sein (hazard ratio : 0,83, p < 0,00152) et la survie sans récurrence à distance (hazard ratio : 0,86, p = 0,02213). Exémestane a réduit également le risque de cancer du sein controlatéral ; cependant, cet effet n'était plus statistiquement significatif (hazard ratio : 0,75, p = 0,10707).

Dans l'ensemble de la population étudiée, la survie globale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes avec 467 décès (19,9 %) survenant 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 test multiple). Pour le sous-ensemble de patientes ayant des récepteurs ?strogéniques positifs ou un statut inconnu, le hazard ratio de survie globale non ajusté était de 0,89 (test du log-rank : p = 0,07881) dans le groupe sous exémestane par rapport au groupe sous tamoxifène.

Dans l'ensemble de la population étudiée, une réduction statistiquement significative de 14 % du risque de décès (hazard ratio pour la survie globale : 0,86 ; test du Chi² de Wald : p = 0,0257) a été observée avec exémestane par rapport à tamoxifène après ajustement des facteurs pronostiques prédéfinis (par exemple statut RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation d'un THS et administration de bisphosphonates).

Une plus faible incidence des deuxièmes cancers primaires (non du sein) a été observée chez les patientes traitées par exémestane par rapport aux patientes traitées seulement par

tamoxifène (9,9 % versus 12,4 %).

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

Résultats d'efficacité de l'étude IES chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer de stade précoce (ITT)				
	Nombre d'événements		Hazard Ratio	
	Exémestane	Tamoxifène	Hazard Ratio	
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)	0,0000
Survie sans cancer du sein ^b	171	262	0,65 (IC à 95 % : 0,54-0,79)	< 0,000
Cancer du sein controlatéral	8	25	0,32 (IC à 95 % : 0,15-0,72)	0,0034
Survie sans récurrence à distance ^c	142	204	0,70 (IC à 95 % : 0,56-0,86)	0,0008
Survie globale ^d	116	137	0,86 (IC à 95 % : 0,67-1,10)	0,2296
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)	0,0001
Survie sans cancer du sein ^b	289	373	0,76 (IC à 95 % : 0,65-0,89)	0,0004
Cancer du sein controlatéral	20	35	0,57 (IC à 95 % : 0,33-0,99)	0,0415
Survie sans récurrence à distance ^c	248	297	0,83 (IC à 95 % : 0,70-0,98)	0,0262
Survie globale ^d	222	262	0,85 (IC à 95 % : 0,71-1,02)	0,0736
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)	0,0026
Cancer du sein controlatéral	43	58	0,74 (IC à 95 % : 0,50-1,10)	0,1298

Résultats d'efficacité de l'étude IES chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer de stade précoce (ITT)

	Nombre d'événements		Hazard Ratio	
	Exémestane	Tamoxifène	Hazard Ratio	
Survie sans récurrence à distance ^c	353	409	0,85 (IC à 95 % : 0,74-0,98)	0,0242
Survie globale ^d	373	420	0,89 (IC à 95 % : 0,77-1,02)	0,0897
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)	0,0039
Survie sans cancer du sein ^b	517	608	0,83 (IC à 95 % : 0,74-0,93)	0,0015
Cancer du sein controlatéral	57	75	0,75 (IC à 95 % : 0,53-1,06)	0,1070
Survie sans récurrence à distance ^c	411	472	0,86 (IC à 95 % : 0,75-0,98)	0,0221
Survie globale ^d	467	510	0,91 (IC à 95 % : 0,81-1,04)	0,1573

IC = intervalle de confiance ; IES = Intergroup Exemestane Study ; ITT = intention-to-treat (en intention de traiter).

a. La survie sans maladie est définie comme étant la première survenue de récurrence locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de mortalité due à toute cause.

b. La survie sans cancer du sein est définie comme étant la première survenue de récurrence locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de mortalité due au cancer du sein.

c. La survie sans récurrence à distance est définie comme étant la première survenue de récurrence 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, AROMASINE à la dose quotidienne de 25 mg a démontré un allongement statistiquement significatif de la survie, du délai jusqu'à progression, et du temps jusqu'à échec du traitement par rapport au traitement hormonal de référence : l'acétate de mégésterol. L'étude a été conduite chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé progressant après ou pendant un traitement par tamoxifène, donné en adjuvant ou en première intention devant une maladie avancée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration orale des comprimés d'AROMASINE, l'exémestane est rapidement absorbé. La fraction de la dose absorbée par le tractus gastro-intestinal est importante. La biodisponibilité absolue chez l'homme n'est pas connue, mais l'on s'attend à ce qu'elle soit limitée dû à un important effet de premier passage hépatique. Chez le Rat et le Chien, un effet similaire est apparu avec une biodisponibilité absolue de 5 %. Après administration d'une dose unique de 25 mg, les taux plasmatiques maximums de 18 ng/ml sont atteints après deux heures.

L'ingestion concomitante d'aliments augmente la biodisponibilité de 40 %.

Distribution

Le volume de distribution d'exémestane, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale est d'environ 20 000 litres. La cinétique est linéaire et la demi-vie terminale d'élimination est d'environ 24 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % et est indépendante de la concentration. Exémestane et ses métabolites ne se fixent pas aux cellules sanguines.

Exémestane ne s'accumule pas d'une façon inattendue après des doses répétées.

Élimination

Exémestane est métabolisé par oxydation de la fonction méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP3A4 et/ou par réduction de la fonction 17-céto par l'aldocétoréductase après conjugaison. La clairance d'exémestane est d'environ 500 l/h, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale. Les métabolites sont soit inactifs soit moins actifs que le composé parent pour l'inhibition de l'aromatase. La quantité de substance éliminée sous forme inchangée dans les urines représente moins de 1 % de la dose. Après une semaine, des quantités égales (40 %) d'exémestane radiomarké au ¹⁴ C ont été retrouvées dans les urines et les fèces.

Populations spéciales

Age

Aucune corrélation significative entre l'exposition systémique à AROMASINE et l'âge des sujets n'a été observée.

Insuffisance rénale

Chez les patientes présentant une insuffisance rénale grave ($CL_{cr} < 30$ ml/min), l'exposition systémique à exémestane a été le double de celle observée chez les volontaires sains. Étant donné le profil de tolérance d'exémestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, l'exposition à exémestane est 2-3 fois supérieure à celle observée chez les volontaires saines. Étant donné le profil de tolérance d'exémestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Études de toxicité

Les résultats obtenus à partir des études de toxicité par administration répétée chez le Rat et le Chien étaient généralement liés à l'activité pharmacologique d'exémestane, tels que les effets sur les organes reproducteurs et leurs annexes.

Les 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'homme si bien que leur apparition en clinique est peu probable.

Mutagenèse

Exémestane n'a pas été génotoxique pour les bactéries (test d'Ames), les cellules de hamster chinois V79, les hépatocytes de Rat ou dans le test du micronucleus de Souris. Bien qu'exémestane soit clastogène sur les lymphocytes in vitro, il ne l'était pas dans deux études in vivo.

Toxicité sur la reproduction

Chez le Rat et le Lapin, AROMASINE a été embryotoxique pour des niveaux d'exposition systémique similaires à ceux obtenus chez l'homme pour une prise de 25 mg/jour. Il n'y a eu aucun signe de tératogénéicité.

Carcinogénéicité

Dans une étude de carcinogénéicité de 2 ans chez le Rat femelle, aucune tumeur liée au traitement n'a été observée. Chez le Rat mâle, l'étude a été arrêtée à la semaine 92 pour cause de mort prématurée par néphropathie chronique. Dans une étude de carcinogénéicité de 2 ans chez la Souris, une augmentation de l'incidence des néoplasmes hépatiques a été observée pour les 2 sexes à des doses intermédiaires et fortes (150 et 450 mg/kg/jour). Ces résultats sont considérés comme étant liés à l'induction des enzymes microsomales hépatiques, cet effet étant observé chez la Souris mais pas dans les études cliniques. Par ailleurs, une augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires rénaux a été observée chez la Souris mâle à forte dose (450 mg/kg/jour). Ce changement est considéré comme étant espèce et sexe-dépendant. Il apparaît à une dose qui représente 63 fois l'exposition de l'Homme aux doses thérapeutiques. Aucun des effets observés n'est considéré comme étant cliniquement pertinent pour le traitement des patients par 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 80.

Enrobage : hypromellose, alcool polyvinylique, siméticone, macrogol 6000, saccharose, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane, 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 requiert pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

pfizer holding france
23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

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

- 34009 352 796 6 8 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC).
- 34009 268 469 8 5 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium-PDC/PVC-PVDC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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.