

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Exemestan Sandoz 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'exémestane.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, portant l'inscription en creux 'E25' sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Exemestan Sandoz est indiqué pour le traitement adjuvant des femmes ménopausées présentant un cancer du sein invasif précoce avec récepteurs positifs aux œstrogènes, après 2 à 3 ans de traitement initial adjuvant par le tamoxifène.

Exemestan Sandoz est indiqué pour le traitement du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement, après progression de la maladie sous traitement par des anti-œstrogènes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patientes présentant des récepteurs négatifs aux œstrogènes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et patients âgés

La dose recommandée d'Exemestan Sandoz est de 1 comprimé de 25 mg à prendre une fois par jour, de préférence après un repas.

Chez les patientes présentant un cancer du sein précoce, le traitement par Exemestan Sandoz sera poursuivi jusqu'à la fin d'un traitement hormonal adjuvant combiné séquentiel de 5 ans (tamoxifène suivi d'Exemestan Sandoz) ou jusqu'à la réapparition de la tumeur.

Chez les patientes souffrant d'un cancer du sein avancé, le traitement par Exemestan Sandoz sera maintenu jusqu'à ce qu'une progression de la tumeur soit évidente.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée en pédiatrie.

4.3 Contre-indications

Exemestan Sandoz comprimés pelliculés est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, chez la femme préménopausée, ainsi que chez la femme enceinte ou qui allaite (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Exemestan Sandoz ne doit pas être administré aux femmes dont le statut endocrinien est pré-ménopausique. Toutefois, selon les besoins cliniques, le statut post-ménopausique doit être confirmé par une évaluation des taux de LH, FSH et d'œstradiol.

L'administration d'Exemestan Sandoz s'effectuera avec prudence chez les patients présentant une altération hépatique ou rénale.

Exemestan Sandoz comprimés pelliculés contient une substance interdite susceptible d'engendrer un résultat positif dans les tests de contrôle de dopage.

L'exémestane est un inhibiteur puissant de la synthèse des œstrogènes. Une diminution de la densité minérale osseuse et une augmentation de la fréquence des fractures ont été observées après son administration (voir rubrique 5.1). Au début d'un traitement adjuvant par exémestane, chez les femmes présentant une ostéoporose ou un risque d'ostéoporose, réaliser une évaluation initiale de la densité minérale osseuse selon les directives actuellement recommandées en pratique clinique. Chez les patientes ayant une maladie avancée, déterminer l'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) au cas par cas. Même si l'on ne dispose d'aucune donnée pertinente sur les effets du traitement sur la perte de densité minérale osseuse induite par l'exémestane, surveiller attentivement les patientes traitées par exémestane et instaurer un traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose chez les patientes à risque.

Envisager un contrôle de routine des taux de 25-hydroxy-vitamine D avant le début du traitement par un inhibiteur de l'aromatase, en raison de la prévalence élevée de déficit sévère chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce (CSP). Les femmes ayant un déficit en vitamine D doivent recevoir des suppléments de vitamine D.

Exemestan Sandoz contient du sodium

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

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

Des études *in vitro* ont montré que l'exémestane est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 et par les aldocétoréductases (voir rubrique 5.2) et qu'il n'inhibe aucune des principales isoenzymes du CYP. Dans une étude sur les interactions cliniques, l'inhibition spécifique du CYP 3A4 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 une dose de 600 mg par jour en association avec une dose unique de 25 mg d'exémestane, l'aire sous la courbe (ASC) de l'exémestane a été réduite de 54 % et sa concentration maximale (C^{\max}) de 41 %. Étant donné que la pertinence clinique de cette interaction n'a pas été évaluée, la co-administration de médicaments connus comme inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, les anticonvulsivants (p. ex. phénytoïne et carbamazépine) et les préparations à base de millepertuis (*hypericum perforatum*) pourrait réduire l'efficacité de l'exémestane.

L'exémestane doit être utilisé avec prudence en association avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et qui ont une fenêtre thérapeutique étroite. Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation concomitante d'Exemestan Sandoz avec d'autres agents anticancéreux. L'exémestane ne doit pas être administré en association avec des médicaments contenant des œstrogènes qui pourraient annuler son action pharmacologique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques concernant l'exposition de la femme enceinte à l'exémestane. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'exémestane est donc contre-indiqué chez la femme enceinte.

Allaitement

L'excrétion de l'exémestane dans le lait maternel n'a pas été établie. L'exémestane ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

Femmes de statut péri-ménopausique ou en âge de procréer

Le médecin doit discuter de la nécessité d'adopter une contraception appropriée avec les femmes susceptibles de tomber enceintes, y compris les femmes péri-ménopausées ou récemment ménopausées, jusqu'à ce que leur statut postménopausique soit entièrement établi (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.7. Effets 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 de ce médicament. Les patientes doivent être averties que leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser des machines ou conduire un véhicule peuvent être altérées si ces symptômes se produisent.

4.8 Effets indésirables

Exemestan Sandoz a généralement été bien toléré dans toutes les études cliniques menées à la dose standard de 25 mg/jour d'exémestane, et les effets indésirables étaient généralement légers à modérés.

Le taux d'abandon dû aux effets indésirables était de 7,4 % chez les patientes souffrant d'un cancer du sein précoce recevant un traitement adjuvant par l'exémestane suivi d'un traitement adjuvant initial par tamoxifène. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient bouffées de chaleur (22 %), arthralgies (18 %) et fatigue (16 %).

Le taux d'abandon dû aux effets indésirables était de 2,8 % dans la population globale de patientes souffrant d'un cancer du sein avancé. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les bouffées de chaleur (14 %) et les nausées (12 %).

La plupart des effets indésirables peuvent être imputés aux effets pharmacologiques habituels liés à la carence en œstrogènes (p. ex. bouffées de chaleur).

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques et après la commercialisation du médicament sont mentionnés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les effets indésirables rapportés sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : Leucopénie (**)

Rare : Thrombocytopénie (**)

Fréquence indéterminée : Diminution du nombre de lymphocytes (**)

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : Anorexie

Affections psychiatriques :

Très fréquent : Insomnie

Fréquent : Dépression

Affections du système nerveux :

Très fréquent : Céphalées

Fréquent : Étourdissements, syndrome du canal carpien, paresthésies

Peu fréquent : Somnolence

Affections vasculaires :

Très fréquent : Bouffées de chaleur

Affections gastro-intestinales :

Très fréquent : Nausées

Fréquent : Douleurs abdominales, vomissements, constipation, dyspepsie, diarrhée

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent : Hépatite ^(†), hépatite cholestatique ^(†), augmentation des taux d'enzymes hépatiques ^(†), augmentation des taux sanguins de bilirubine ^(†), augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline ^(†)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquent : Augmentation de la transpiration

Fréquent : Éruption cutanée, alopecie, urticaire, prurit

Peu fréquent : Pustulose exanthématique généralisée aiguë ^(†)

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquent : Douleurs articulaires et musculosquelettiques (*)

Fréquent : Ostéoporose, fractures

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : Fatigue

Fréquent : Douleur, œdème périphérique

Peu fréquent : Asthénie

(*) Inclut : arthralgies, et moins fréquemment, douleurs dans les extrémités, arthrose, douleurs dorsales, arthrite, myalgies et raideurs articulaires

(**) Chez les patientes présentant un cancer du sein avancé, de rares cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rapportés. Une diminution occasionnelle des lymphocytes a été observée chez environ 20 % des patientes sous exémestane, surtout chez celles présentant une lymphopénie préexistante ; toutefois, le nombre moyen de lymphocytes observé chez ces patientes n'a pas été modifié de façon significative au cours du temps et aucune augmentation correspondante des infections virales n'a été observée. Ces effets n'ont pas été observés dans les études portant sur le cancer du sein précoce.

(†) Fréquence calculée par la règle de 3/X

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des effets indésirables et maladies préspecifiés dans l'étude sur le cancer du sein précoce (IES), toutes causes confondues, rapportés chez les patientes sous un traitement expérimental et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

Effets indésirables et maladies	Exémestane	Tamoxifène
	(N = 2249)	(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 %)
Insomnies	290 (12,9 %)	204 (9,0 %)
Augmentation de la transpiration	270 (12,0 %)	242 (10,6 %)
Troubles gynécologiques	235 (10,5 %)	340 (14,9 %)
Étourdissements	224 (10,0 %)	200 (8,8 %)
Nausées	200 (8,9 %)	208 (9,1 %)
Ostéoporose	116 (5,2 %)	66 (2,9 %)
Hémorragies vaginales	90 (4,0 %)	121 (5,3 %)
Autre cancer primitif	84 (3,6 %)	125 (5,3 %)
Vomissements	50 (2,2 %)	54 (2,4 %)
Troubles visuels	45 (2,0 %)	53 (2,3 %)
Troubles 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 exémestane et tamoxifène était de respectivement 4,5 % et 4,2 %. Aucune différence significative n'a été observée pour un événement cardiovasculaire individuel, dont l'hypertension (9,9 % contre 8,4 %), l'infarctus du myocarde (0,6 % contre 0,2 %) et l'insuffisance cardiaque (1,1 % contre 0,7 %).

Dans l'étude IES, l'exémestane a été associée à une incidence plus élevée d'hypercholestérolémie que le tamoxifène (3,7 % contre 2,1 %).

Dans une étude séparée randomisée et menée en double aveugle auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce à faible risque et traitées par exémestane (N=73) ou un placebo (N=73) pendant 24 mois, l'exémestane a été associé à une réduction moyenne de 7 à 9 % du cholestérol HDL

plasmatique, contre une augmentation de 1 % dans le groupe placebo. On a également observé une réduction de 5 à 6 % du taux d'apolipoprotéine A1 dans le groupe exémestane, contre 0 à 2 % pour le placebo. L'effet sur les autres paramètres lipidiques analysés (cholestérol total, cholestérol LDL, triglycérides, apolipoprotéine-B et lipoprotéine-a) était très similaire dans les deux groupes de traitement. La signification clinique de ces résultats n'est pas établie.

Dans l'étude IES, des ulcères gastriques ont été observés à une fréquence plus élevée dans le groupe exémestane que dans le groupe tamoxifène (0,7 % contre <0,1 %). La plupart des patients sous exémestane et souffrant d'un ulcère gastrique ont reçu un traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou avaient un antécédent.

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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be	Direction de la Santé http://www.ms.public.lu/fr/formulaires/pharmacie-medicaments-vaccins/index.html Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine Nancy (F) http://crpv.chu-nancy.fr

4.9 Surdosage

Des essais cliniques ont été menés chez des femmes volontaires en bonne santé, recevant de l'exémestane à des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, ainsi que chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé, recevant des doses quotidiennes allant jusqu'à 600 mg ; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'exémestane pouvant induire des symptômes menaçant le pronostic vital n'a pas été établie. Chez le rat et le chien, une létalité a été observée après l'administration de doses uniques orales équivalant respectivement à 2 000 et 4 000 fois la dose humaine recommandée sur la base du rapport mg/m². Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage, et le traitement doit être symptomatique. Un traitement de soutien général est indiqué, incluant un contrôle fréquent des signes vitaux et une observation étroite du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur stéroïdien de l'aromatase ; agent antinéoplasique
 ATC : L02BG06

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, dont la structure est apparentée au substrat naturel, l'androstènedione. Chez les femmes ménopausées, la synthèse des œstrogènes résulte essentiellement de la conversion par l'enzyme aromatase des androgènes en œstrogènes dans les tissus périphériques.

La privation en œstrogènes par inhibition de l'aromatase constitue un traitement efficace et sélectif chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant. Chez les femmes ménopausées, l'exémestane administré par voie orale a réduit de manière significative les concentrations sériques d'œstrogènes dès la dose de 5 mg, l'inhibition maximale (>90 %) étant atteinte avec une dose de 10 à 25 mg. Chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, l'administration quotidienne de 25 mg a réduit l'activité totale de l'aromatase d'environ 98 %.

L'exémestane n'exerce aucun effet progestatif ou œstrogénique. Une légère activité androgénique a été observée, principalement en cas de doses élevées ; vraisemblablement due au dérivé 17-hydro. Dans des études à doses quotidiennes multiples, l'exémestane n'a exercé aucun effet détectable sur la biosynthèse du cortisol ou de l'aldostérone par la corticosurrénale, mesuré avant ou après le test de provocation à l'ACTH, ce qui prouve sa sélectivité par rapport aux autres enzymes intervenant dans l'activité stéroïdogénique.

Il n'est donc pas nécessaire de substituer les glucocorticoïdes ou les minéralocorticoïdes. Une légère augmentation indépendante de la dose des taux sériques de LH et de FSH a été observée, même à de faibles doses : toutefois, cet effet est attendu dans cette classe pharmacologique et résulte vraisemblablement d'un rétrocontrôle par l'hypophyse, imputable à la baisse des taux d'œstrogènes qui stimulent la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines chez les femmes ménopausées également.

Traitement adjuvant du cancer du sein précoce

Dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée auprès de 4 724 patientes ménopausées présentant un cancer du sein avec récepteurs positifs aux œstrogènes ou un cancer du sein primitif de statut inconnu, les patientes n'ayant pas présenté de récurrence après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène ont été randomisées pour recevoir 2 à 3 ans de traitement par exémestane (25 mg/jour) ou tamoxifène (20 ou 30 mg/jour), afin d'obtenir une hormonothérapie d'une durée totale de 5 ans.

Étude IES – suivi médian de 52 mois

Après un traitement d'une durée médiane d'environ 30 mois et un suivi médian d'environ 52 mois, le traitement séquentiel par exémestane administré après un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 2 à 3 ans était associé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans progression (SSP) par rapport à la poursuite du traitement par tamoxifène.

L'analyse a montré que dans la période d'étude observée, l'exémestane a réduit le risque de récurrence de cancer du sein de 24 % par rapport à tamoxifène (rapport de risque 0,76 ; $p=0,00015$). L'effet bénéfique de l'exémestane (par rapport au tamoxifène) sur le plan de la SSP était manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou la prise de chimiothérapie antérieure.

L'exémestane a aussi réduit de manière significative le risque de cancer du sein controlatéral (rapport de risque 0,57, $p=0,04158$).

Dans toute la population de l'étude, on a observé une tendance à l'amélioration de la survie globale en faveur de l'exémestane (222 décès) par rapport au tamoxifène (262 décès), avec un rapport de risque 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. On a observé une réduction statistiquement significative (de 23 %) du risque de décès (rapport de risque pour la survie globale 0,77 ; test du chi-carré de Wald : $p = 0,0069$) pour l'exémestane par rapport au tamoxifène lors de l'ajustement pour les facteurs pronostiques présélectionnés (à savoir statut des RE, statut ganglionnaire, chimiothérapie antérieure, utilisation d'une HTS et utilisation de bisphosphonates).

Les principaux résultats d'efficacité à 52 mois obtenus pour l'ensemble des patientes (population en intention de traiter) et chez les patientes avec récepteurs positifs aux œstrogènes :

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

* Test du log-rank ; patientes ER+= patientes avec récepteurs positifs aux œstrogènes ;

a La survie sans récurrence est définie comme la première survenue d'une récurrence locale ou à distance, un cancer du sein controlatéral ou un décès toutes causes confondues ;

b La survie sans cancer du sein est définie comme la première survenue d'une récurrence locale ou à distance, un cancer du sein controlatéral ou un décès par cancer du sein ;

c La survie sans récurrence à distance est définie comme la première survenue d'une récurrence à distance ou un décès par cancer du sein ;

d La survie globale est définie comme la survenue d'un décès, toutes causes confondues.

Dans l'analyse complémentaire portant sur le sous-groupe de patientes avec récepteurs positifs aux œstrogènes ou de statut inconnu, le rapport de risque non ajusté pour la survie globale était de 0,83 (test du log-rank : p = 0,04250), ce qui représente une réduction cliniquement et statistiquement significative de 17 % du risque de décès.

Les résultats d'une sous-étude osseuse ont montré que les femmes traitées par l'exémestane après un traitement de 2 à 3 ans par tamoxifène ont présenté une réduction modérée de leur densité minérale osseuse.

Dans l'étude globale, l'incidence des fractures observées pendant le traitement, évaluée au cours de la période de traitement de 30 mois, était plus élevée chez les patientes traitées par l'exémestane que chez celles sous tamoxifène (respectivement 4,5 % et 3,3 %, $p=0,038$).

Les résultats d'une étude endométriale indiquent qu'après un traitement de 2 ans, une réduction médiane de 33 % de l'épaisseur de l'endomètre chez les patientes traitées par exémestane, par rapport à aucune modification notable chez les patientes sous tamoxifène. L'épaississement de l'endomètre, tel que rapporté au début du traitement de l'étude, était revenu à des valeurs normales (< 5 mm) chez 54 % des patientes traitées par exémestane.

Étude IES – suivi médian de 87 mois

Après une durée médiane de traitement d'environ 30 mois et un suivi médian d'environ 87 mois, les résultats ont montré qu'un traitement par exémestane à la suite d'un traitement adjuvant par tamoxifène pendant 2 à 3 ans, était associé à une amélioration significative de la survie sans récurrence sur les plans clinique et statistique, par rapport à la poursuite d'un traitement par tamoxifène. Les résultats ont montré que, sur la période d'étude observée, l'exémestane a considérablement réduit le risque de récurrence de cancer du sein de 16 %, par rapport au tamoxifène (rapport des taux d'incidence 0,84 ; $p=0,002$).

Dans l'ensemble, les bienfaits de l'exémestane sur la survie sans récurrence étaient manifestes, par rapport au tamoxifène, et ce, indépendamment du statut ganglionnaire ou d'un quelconque traitement antérieur par chimiothérapie ou hormonothérapie. Dans certains sous-groupes, où la taille de l'échantillon était moindre, cela n'était toutefois plus apparent.

Ces résultats ont permis de constater une tendance en faveur de l'exémestane chez les patientes présentant plus de 9 ganglions cancéreux, ou ayant, par le passé, reçu un traitement par chimiothérapie (association CMF). Chez les patientes dont le statut ganglionnaire reste indéterminé, chez celles qui ont reçu un traitement par chimiothérapie différent, ainsi que lorsque le statut du traitement par hormonothérapie qu'elles ont pris par le passé est inconnu ou manquant, une tendance non statistiquement significative en faveur du tamoxifène a pu être observée.

De plus, l'exémestane a également prolongé de manière considérable la survie sans cancer du sein (rapport des taux d'incidence 0,82 ; $p=0,00263$) et la survie sans récurrence à distance (rapport des taux d'incidence 0,85 ; $p=0,02425$). L'exémestane a également réduit le risque de cancer du sein controlatéral, bien que l'effet n'était plus statistiquement significatif au cours la période de l'étude observée (rapport des taux d'incidence 0,74 ; $p=0,12983$). Au sein de toute la population de l'étude, une tendance à l'amélioration de la survie globale a été observée avec l'exémestane (373 décès), par rapport aux données obtenues avec le tamoxifène (420 décès), avec un rapport des taux d'incidence de 0,89 (test de Mantel-Haenszel ; $p=0,08972$), ce qui représente une réduction du risque de décès de 11 % en faveur de l'exémestane. Après avoir ajusté les facteurs pronostiques prédéfinis (c.-à-d. le statut des récepteurs des œstrogènes, le statut ganglionnaire, les traitements antérieurs par chimiothérapie, l'utilisation d'un THS et l'utilisation de bisphosphonates), une réduction statistiquement significative du risque de décès de 18 % (rapport des taux d'incidence pour la survie globale 0,82 ; test du chi-carré de Wald : $p=0,0082$) a été observée avec l'exémestane, par rapport au tamoxifène, et ce, au sein de toute la population de l'étude.

Dans une analyse supplémentaire, effectuée auprès de la sous-population de patients dont le statut des récepteurs des œstrogènes était positif ou indéterminé, le rapport des taux d'incidence non ajusté pour la survie globale était de 0,86 (test de Mantel-Haenszel ; $p=0,04262$), ce qui représente une réduction du risque de décès de 14 % sur les plans clinique et statistique.

Les résultats d'une sous-étude sur les os indiquent que la prise du traitement par exemestane pendant 2 à 3 ans – suite à la prise d'un traitement par tamoxifène pendant 2 à 3 ans – augmente la perte osseuse au cours du traitement (% moyen de la variation de la densité minérale osseuse à 36 mois, par rapport aux valeurs initiales : -3,37 [colonne vertébrale] et -2,96 [hanche totale] pour l'exémestane ; -1,29 [colonne vertébrale] et -2,02 [hanche totale] pour le tamoxifène). Toutefois, 24 mois après la fin de la période de traitement, des différences minimes dans la variation de la densité minérale osseuse, par rapport aux valeurs initiales, ont été observées dans les deux groupes de traitement. En effet, le bras recevant du tamoxifène présentait une réduction finale de la densité minérale osseuse légèrement plus importante sur tous les sites (% moyen de la variation de la densité minérale osseuse 24 mois après la fin du traitement, par rapport aux valeurs initiales : -2,17 [colonne vertébrale] et -3,06 [hanche totale] pour l'exémestane ; -3,44 [colonne vertébrale] et -4,15 [hanche totale] pour le tamoxifène).

Le nombre total de fractures signalé pendant le traitement et pendant le suivi était légèrement plus élevé dans le bras recevant de l'exémestane que dans le bras qui recevait du tamoxifène (169 [7,3 %] contre 122 [5,2 %] ; $p=0,004$), mais aucune différence n'a été relevée dans le nombre de fractures considérées comme étant ostéoporotiques.

Traitement du cancer du sein avancé

Dans une étude clinique contrôlée randomisée et revue par des pairs, l'exémestane administré à la dose quotidienne de 25 mg a démontré un allongement statistiquement significatif de la survie, du délai jusqu'à la progression (TTP), et du temps jusqu'à l'échec thérapeutique (TTF) par rapport au traitement hormonal standard par l'acétate de mégésterol chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ayant progressé après ou pendant le traitement par tamoxifène, administré soit en tant que traitement adjuvant, soit en tant que traitement de première ligne pour la maladie avancée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale des comprimés Exemestan Sandoz, l'absorption de l'exémestane est rapide. La fraction de la dose absorbée par le tractus gastro-intestinal est élevée. La biodisponibilité absolue chez l'être humain est inconnue, mais on pense qu'elle est limitée par un effet important de premier passage. Chez le rat et le chien, un effet similaire a produit une biodisponibilité absolue de 5 %. Après une dose unique de 25 mg, les concentrations plasmatiques maximales de 18 ng/ml sont atteintes après un délai de 2 heures. La prise concomitante de nourriture augmente la biodisponibilité de 40 %.

Distribution

Le volume de distribution de l'exémestane, non corrigé pour la biodisponibilité orale, s'élève à environ 20 000 l.

La cinétique est linéaire et la demi-vie d'élimination terminale est de 24 h. La liaison aux protéines plasmatiques est de 90 % et est indépendante de la concentration. L'exémestane et ses métabolites ne se lient pas aux globules rouges. L'exémestane ne s'accumule pas de manière inattendue après une administration répétée.

Biotransformation et élimination

L'exémestane est métabolisé par oxydation du groupe méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP 3A4 et/ou par réduction du groupe 17-céto par les aldocétoréductases, suivie par une conjugaison.

La clairance de l'exémestane, non corrigée pour la biodisponibilité orale, est d'environ 500 l/h.

Les métabolites sont inactifs ou l'inhibition de l'aromatase est plus faible que celle de la substance mère.

La quantité excrétée sous forme inchangée dans l'urine est de 1 % de la dose.

Dans l'urine et les selles, des quantités égales (40 %) d'exémestane marqué au carbone 14C ont été éliminées dans un délai d'une semaine.

Populations spéciales :

Âge

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

Insuffisance rénale

Chez les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'exposition systémique à l'exémestane était deux fois plus élevée que celle observée chez les volontaires sains. Compte tenu du profil de sécurité de l'exémestane, l'ajustement posologique n'est pas jugé nécessaire.

Insuffisance hépatique

Chez les patientes souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à sévère, l'exposition à l'exémestane est 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les volontaires sains. Compte tenu du profil de sécurité de l'exémestane, l'ajustement posologique n'est pas jugé nécessaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Études toxicologiques

Les résultats obtenus dans les études de toxicologie en administration répétée chez le rat et le chien étaient généralement imputables à l'activité pharmacologique de l'exémestane (p. ex. effets sur les organes de reproduction et autres organes). D'autres effets toxicologiques (sur le foie, les reins ou le système nerveux central) n'ont été observés qu'à des expositions jugées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, et ont donc peu de signification clinique.

Mutagénicité

L'exémestane ne s'est pas avéré génotoxique pour les bactéries (test d'Ames), les cellules de Hamster chinois V79, les hépatocytes de rat, ni dans le test du micronoyau chez la souris. L'effet clastogène de l'exémestane sur les lymphocytes *in vitro* n'a pas été observé dans deux études *in vivo*.

Toxicologie de la reproduction

L'exémestane s'est avéré embryotoxique chez le rat et le lapin à des taux d'exposition systémique similaires à ceux obtenus chez l'être humain à une dose de 25 mg/jour. Aucun signe de tératogénicité n'a été relevé.

Carcinogénicité

Aucune tumeur liée au traitement n'a été observée lors d'une étude de 2 ans consacrée à la cancérogénicité chez le rat femelle. L'étude a été interrompue chez le rat mâle à la semaine 92 à la suite de décès précoces provoqués par une néphropathie chronique. Une augmentation de l'incidence des néoplasmes hépatiques a été observée lors d'une étude sur la cancérogénicité menée pendant 2 ans chez la souris des deux sexes à des doses moyennes et élevées (150 et 450 mg/kg/jour). On estime que cette observation est liée à l'induction des enzymes hépatiques microsomiales. Cet effet a été observé chez la souris, mais pas dans les études cliniques. Une augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires rénaux a également été observée chez la souris mâle à une dose élevée (450 mg/kg/jour). Cette modification est considérée comme étant spécifique à l'espèce et au sexe ; elle a été observée à une dose qui correspond à une exposition 63 fois supérieure à l'exposition thérapeutique chez l'être humain. On estime qu'aucun des effets mentionnés n'est cliniquement pertinent pour le traitement de patientes par l'exémestane.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol
Cellulose microcristalline
Crospovidone
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Hypromellose E5
Polysorbate 80
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Hypromellose 6cp (E 464)
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans une plaquette blanche opaque en PVC/PVdC-Alu contenus dans une boîte en carton.

Présentation :

15, 20, 28, 30, 90, 98, 100 et 120 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvorde

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

BE373895

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/07/2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 03/07/2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2019