

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **AROMASIN**<sup>MD</sup>

Comprimés d'exémestane

Comprimés à 25 mg pour la voie orale

Norme reconnue

Inhibiteur de l'aromatase

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :  
5 septembre 2003

Date de révision :  
25 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263093

M.D. de Pfizer Enterprises, SARL

Pfizer Canada SRI, licencié

© Pfizer Canada SRI, 2022

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur	2022-11
--	---------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	4
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose omise.....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	17
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,	

	données biochimiques et autres données quantitatives .....	17
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation .....	17
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
	9.3 Interactions médicament-comportement .....	19
	9.4 Interactions médicament-médicament .....	19
	9.5 Interactions médicament-aliment .....	19
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	19
	9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
	10.1 Mode d'action.....	19
	10.2 Pharmacodynamie .....	19
	10.3 Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>22</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>23</b>
	14.1 Études cliniques, par indication .....	23
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>40</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>40</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>43</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

AROMASIN (comprimés d'exémestane) est indiqué :

- pour le traitement adjuvant séquentiel du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs d'estrogènes, chez des femmes ménopausées qui ont déjà suivi un premier traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.

L'autorisation de commercialisation repose sur l'amélioration de la survie sans maladie lors du traitement séquentiel par AROMASIN, comparativement au traitement continu par le tamoxifène. Toutefois, aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements pour ce qui est de la survie globale (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*).

- pour le traitement hormonal du cancer du sein avancé chez la femme naturellement ou artificiellement ménopausée et dont la maladie a évolué malgré un traitement antiestrogénique.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité d'AROMASIN n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les études pharmacocinétiques ont porté sur des femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 43 à 68 ans. Aucune altération liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'exémestane chez les femmes appartenant à ce groupe d'âge.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- AROMASIN (comprimés d'exémestane) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

AROMASIN doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'emploi d'agents anticancéreux.

- Il n'est pas recommandé chez les femmes avant la ménopause (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*)
- Il n'est pas recommandé chez les femmes ayant reçu un diagnostic d'ostéoporose (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur*).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Il n'y a pas de considérations posologiques concernant AROMASIN.

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'AROMASIN (comprimés d'exémestane) employé pour le traitement du cancer du sein au stade précoce ou avancé est de 25 mg, 1 f.p.j., à prendre après un repas.

Chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, l'administration d'AROMASIN doit se poursuivre jusqu'à concurrence de 5 ans d'un traitement endocrinien adjuvant, ou jusqu'à la récurrence locale du cancer ou l'apparition de métastases à distance ou d'un cancer dans l'autre sein.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, le traitement par AROMASIN doit se poursuivre jusqu'à ce qu'on observe des signes évidents d'évolution de la tumeur.

Aucun réglage posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les études pharmacocinétiques ont porté sur des femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 43 à 68 ans. Aucune altération liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'exémestane chez les femmes appartenant à ce groupe d'âge.

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

**Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique :** Après la prise orale d'une dose unique de 25 mg, l'ASC de l'exémestane s'est révélée environ 3 fois plus importante chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (modérée, classe B de Child Pugh; sévère, classe C de Child Pugh) que chez les volontaires en bonne santé. Toutefois, aucun réglage posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique étant donné que, pris à des doses de 8 à 24 fois plus élevées que la dose quotidienne recommandée de 25 mg, l'exémestane a été bien toléré par les patientes atteintes d'un cancer du sein (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

**Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale :** Après l'administration d'une dose unique de 25 mg, l'ASC de l'exémestane s'est révélée environ 3 fois plus importante chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que chez les volontaires en bonne santé. Cependant, aucun réglage posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale étant donné que, pris à des doses de 8 à 24 fois plus élevées que la dose recommandée, l'exémestane a été bien toléré par les patientes atteintes d'un cancer du sein (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

#### 4.4 Administration

La dose recommandée est de 1 comprimé à 25 mg, 1 fois par jour, à prendre par la bouche. Prendre le comprimé avec des aliments (de préférence après un repas), à la même heure chaque jour.

#### 4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose d'AROMASIN, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante; dans ce cas, le patient doit simplement sauter la dose oubliée. Il ne doit pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

### 5 SURDOSAGE

Divers essais cliniques ont comporté l'administration d'une dose unique d'AROMASIN (comprimés d'exémestane) atteignant 800 mg à des femmes volontaires en bonne santé et de doses quotidiennes atteignant 600 mg pendant 12 semaines à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Aucun symptôme de surdosage n'a été signalé. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de l'exémestane. Le traitement doit être symptomatique. Des soins généraux de soutien,

incluant la surveillance fréquente des signes vitaux et l'observation étroite de la patiente, sont indiqués.

Un jeune garçon d'âge inconnu a ingéré accidentellement un comprimé d'exémestane dosé à 25 mg. L'examen physique initial n'a rien révélé d'anormal, mais les analyses sanguines effectuées 1 heure après l'ingestion ont indiqué la présence d'une leucocytose (25 000 globules blancs/mm<sup>3</sup> dont 90 % de neutrophiles). Les analyses sanguines réalisées 4 jours après l'incident ont donné des résultats normaux. Aucun traitement n'a été prescrit.

Chez le rat et le chien, la mort est survenue après la prise orale de doses uniques de 5000 et 3000 mg/kg respectivement (environ 2000 et 4000 fois la dose recommandée chez l'humain, exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimés d'exémestane dosés à 25 mg	Cire de carnauba, cire à base d'ester cétylique, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, oxydes de fer, carbonate de magnésium, stéarate de magnésium, mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol 6000, polysorbate 80, polyalcool de vinyle, gomme-laque, silice, siméthicone, glycolate d'amidon sodique, saccharose, talc, dioxyde de titane

AROMASIN est offert en comprimés ronds, biconvexes, blanc cassé à gris pâle. Un comprimé contient 25 mg d'exémestane et porte le nombre « 7663 » imprimé en noir d'un côté. AROMASIN est offert :

en flacons de polyéthylène de haute densité, munis d'une capsule à vis à l'épreuve des enfants, contenant 30 comprimés dosés à 25 mg;

en plaquettes alvéolées d'aluminium-PVDC et PVC-PVDC blanc opaque de 30 comprimés dosés à 25 mg; et

en plaquettes alvéolées d'aluminium-PVDC et PVC-PVDC blanc opaque de 15 comprimés dosés à 25 mg.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

### Généralités

AROMASIN ne doit pas être administré aux femmes dont le bilan endocrinien indique qu'elles ne sont pas ménopausées, car son efficacité et son innocuité n'ont pas été établies chez ces patientes. Il ne doit pas être administré avec des agents contenant des œstrogènes, car ceux-ci risquent de gêner son effet médicamenteux.

### Cancérogénèse et mutagenèse

On ne dispose pas de données sur le pouvoir cancérogène ou mutagène de l'exémestane chez l'humain (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité**).

### Appareil cardiovasculaire

L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris AROMASIN, peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire ischémique. Durant l'étude IES (*Intergroup Exemestane Study*), les manifestations d'ischémie cardiaque signalées (infarctus du myocarde [IM], angine et ischémie myocardique) ont été plus nombreuses chez les patientes sous exémestane que chez les patientes sous tamoxifène (durant le traitement : 2,0 % vs 1,3 %; pendant le traitement ou durant le suivi : 5,8 % vs 3,8 %). De plus, certaines manifestations cardiovasculaires liées au traitement ont été plus nombreuses chez les patientes traitées par l'exémestane que chez celles ayant reçu le tamoxifène, notamment l'hypertension (9,9 % vs 8,4 %), l'infarctus du myocarde (0,6 % vs 0,2 %) et l'insuffisance cardiaque (1,1 % vs 0,7 %). Les femmes souffrant de troubles cardiaques significatifs ont été exclues des études cliniques portant sur l'emploi de l'exémestane dans le traitement du cancer du sein au stade précoce.

### Système endocrinien et métabolisme

L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris AROMASIN, peut favoriser l'hypercholestérolémie. Durant l'étude IES, la fréquence d'hypercholestérolémie a été plus élevée chez les patientes sous exémestane que chez celles sous tamoxifène (3,7 % contre 2,1 %, respectivement).

Dans une étude (027) menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce associé à un faible risque qui ont reçu de l'exémestane (n = 73) ou un placebo (n = 73), le taux plasmatique de cholestérol HDL a diminué dans une proportion de 6 à 9 % chez les patientes traitées par l'exémestane, tandis que les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL, de triglycérides, d'apolipoprotéine A1, d'apolipoprotéine B et de lipoprotéine (a) n'ont pas varié. La hausse du taux d'homocystéine a été de 18 % dans le groupe exémestane contre 12 % dans le groupe placebo. L'administration d'exémestane a provoqué une augmentation significative tant des marqueurs de l'ostéofragmentation que de ceux de la résorption osseuse (phosphatase alcaline osseuse (BAP), propeptide N-terminal du procollagène de type 1 [P1NP] sérique, ostéocalcine sérique; télépeptide C-terminal du collagène de type I [CTX-I] sérique et urinaire, et télépeptide N-terminal du collagène de type 1 [NTX-I] urinaire).

## **Appareil digestif**

L'emploi d'AROMASIN peut accroître le risque d'ulcère gastrique. Dans l'essai IES, sur le cancer du sein au stade précoce, on a observé une fréquence légèrement plus élevée d'ulcère gastrique dans le groupe exémestane que dans le groupe tamoxifène (0,7 % vs < 0,1 %). Toutefois, dans le groupe exémestane, la majorité des patientes ayant souffert d'un ulcère gastrique avaient reçu un traitement concomitant par un anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou avaient des antécédents d'ulcère gastrique.

## **Système sanguin et lymphatique**

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (étude IES), la fréquence des anomalies hématologiques de grade  $\geq 1$ , selon la classification CTC (*Common Toxicity Criteria*), a été moindre dans le groupe exémestane que dans le groupe tamoxifène. La fréquence des anomalies de grade 3 ou 4, selon la classification CTC, est demeurée peu élevée (environ 0,1 %) dans les deux groupes de traitement. Chez environ 20 % des patientes ayant reçu AROMASIN durant les essais cliniques sur le cancer du sein avancé, on a noté une diminution transitoire modérée de la numération lymphocytaire, particulièrement en présence de lymphocytopénie préexistante. Toutefois, la numération lymphocytaire moyenne n'a pas varié de façon importante au fil du temps chez ces patientes. Par ailleurs, la fréquence des infections virales n'a pas augmenté de façon notable, et aucun cas d'infection par des microorganismes opportunistes n'a été relevé.

Jusqu'à présent, rien n'indique que l'exémestane exerce quelque effet sur l'antithrombine III. Certains composés stéroïdiens influent sur l'antithrombine III, ce qui augmente le risque d'accident thromboembolique. On ne dispose d'aucune donnée préclinique permettant d'évaluer la possibilité que l'exémestane ait un effet sur l'antithrombine III; toutefois, des études sont actuellement en cours chez l'humain. Dans le cadre d'une étude (027) menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce associé à un faible risque, on n'a pas observé de variation au chapitre des paramètres de la coagulation, à savoir le temps de céphaline activée (TCA), le temps de prothrombine et le fibrinogène, que les participantes aient reçu l'exémestane (n = 73) ou un placebo (n = 73).

## **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, les hausses des taux de bilirubine et de phosphatases alcalines ont été plus fréquentes chez celles qui avaient reçu l'exémestane que chez celles qui avaient reçu le tamoxifène ou le placebo. Une augmentation de la bilirubine est survenue pendant le traitement chez 5,9 % contre 0,9 % des participantes de l'étude IES traitées respectivement par l'exémestane et le tamoxifène, ainsi que chez 6,9 % et 0 % des participantes de l'étude 027 ayant reçu respectivement l'exémestane et le placebo. Au cours de l'étude IES, une augmentation du taux de bilirubine de grade 3 ou 4, selon la classification CTC, a été observée chez 0,9 % des participantes sous exémestane contre 0,1 % des patientes sous tamoxifène. Durant cette même étude, le taux de phosphatases alcalines a augmenté chez 15,9 % et 3,1 % des patientes traitées par l'exémestane et le tamoxifène, respectivement. Lors de l'étude 027, ce sont 13,7 % des patientes sous exémestane contre 6,9 % des patientes sous placebo qui ont présenté une hausse.

Dans de rares cas, les taux sériques d'ASAT, d'ALAT, de phosphatases alcalines et de gamma-glutamyl-transférase ont dépassé 5 fois la limite supérieure de la normale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. Ces augmentations étaient principalement attribuables à la présence de métastases hépatiques et/ou osseuses sous-jacentes. Toutefois, durant l'essai de phase III mené chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, le taux de gamma-glutamyl-transférase a augmenté en l'absence de métastases hépatiques avérées chez 2,7 % et 1,8 % des patientes qui recevaient



respectivement AROMASIN et l'acétate de mégestrol. De plus, dans les études de pharmacovigilance, l'élévation des taux sériques d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline et de gamma-glutamyl-transférase à 5 fois la limite supérieure de la normale n'était pas nécessairement attribuable à la présence de métastases hépatiques ou osseuses; après l'interruption du traitement, le taux d'enzymes hépatiques est revenu aux valeurs normales.

De rares cas d'hépatite, dont l'hépatite cholestatique, ont été observés dans d'autres essais cliniques et ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

### Surveillance et épreuves de laboratoire

Le taux de cholestérol et le risque d'ostéoporose des femmes doivent être évalués et pris en charge conformément aux pratiques et aux lignes directrices cliniques en vigueur.

### Appareil locomoteur

L'emploi d'antiestrogènes, y compris AROMASIN, peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO) et, par conséquent, une augmentation éventuelle du risque de fracture. Les femmes présentant un risque d'ostéoporose doivent être évaluées et prises en charge conformément aux pratiques et aux lignes directrices cliniques en vigueur au pays. Les femmes qui présentaient des signes cliniques d'ostéoporose sévère ou des antécédents de fracture ostéoporotique ont été exclues des études cliniques sur l'emploi de l'exémestane dans le traitement du cancer du sein au stade précoce.

Au fil du temps, une diminution de la DMO a été observée durant ces études cliniques par suite de l'emploi d'exémestane. Dans le **tableau 1**, on indique la variation, par rapport aux valeurs de départ, de la DMO après 24 mois chez les patientes sous exémestane par comparaison avec les patientes ayant reçu du tamoxifène (IES) ou un placebo (027).

**Tableau 1 – Pourcentage de variation de la DMO après 24 mois par rapport aux valeurs de départ : exémestane vs agent témoin**

	IES		027	
	Exémestane	Tamoxifène	Exémestane n = 59	Placebo n = 65
Colonne lombaire (%)	-3,68 (n = 82)	-0,19 (n = 94)	-3,51	-2,39
Col du fémur (%)	-3,96 (n = 77)	-0,69 (n = 87)	-4,57	-2,59

Les inhibiteurs de l'aromatase, y compris AROMASIN, peuvent causer une arthralgie ou une myalgie susceptible d'avoir une incidence sur l'observance du traitement et sur la qualité de vie. Dans l'étude IES, 17,6 % des patientes sous exémestane ont signalé une arthralgie comme effet indésirable contre 10,8 % des patientes sous tamoxifène. Des affections apparentées à l'arthralgie, comme l'arthralgie elle-même, la dorsalgie et la douleur dans un membre, ont forcé l'abandon de l'étude chez un plus grand nombre de patientes sous AROMASIN, que de patientes sous tamoxifène (1,3 % vs 0,3 % de l'ensemble des patientes traitées).

**Atteinte des tendons :** Les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération, y compris l'exémestane, ont été associés à des cas de tendinite et de ténosynovite lors d'essais comparatifs à répartition aléatoire. Il existe aussi un risque de rupture d'un tendon. Les cas de tendinite et de ténosynovite ont

été peu fréquents, et les ruptures de tendon, rares. Le médecin traitant doit demeurer à l'affût de ces effets indésirables liés au médicament.

### **Fonction rénale**

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce, les hausses des taux de créatinine ont été plus fréquentes chez celles qui avaient reçu l'exémestane que chez celles qui avaient reçu le tamoxifène ou le placebo. Une élévation de la créatinine est survenue chez 6,4 % et 5,0 % des participantes de l'étude IES traitées respectivement par l'exémestane et le tamoxifène, ainsi que chez 5,5 % et 0 % des participantes de l'étude O27 ayant reçu respectivement l'exémestane et le placebo.

### **Appareil cutané**

Des cas de réactions cutanées sévères, comme l'érythème polymorphe et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été associés à l'administration d'AROMASIN. Le délai écoulé entre le début du traitement par l'exémestane et l'apparition de la pustulose exanthématique aiguë généralisée a été de 2 semaines, ce qui concorde avec le schéma temporel habituel lorsque cette réaction est liée au médicament. On doit interrompre définitivement le traitement par AROMASIN chez les patientes qui présentent des réactions cutanées sévères.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

AROMASIN (exémestane) ne doit pas être administré aux femmes qui sont enceintes ou qui sont susceptibles de le devenir, car il peut être dangereux pour le fœtus (*voir 2 CONTRE-INDICATIONS*). Aucun essai comparatif bien conçu n'a porté sur l'emploi de l'exémestane chez la femme enceinte. Les femmes enceintes ou qui le deviennent alors qu'elles prennent de l'exémestane doivent être informées des risques auxquels le fœtus est exposé et de la possibilité d'un avortement spontané.

Administré à des rates gravides à des doses supérieures à 4 mg/kg/jour (24 mg/m<sup>2</sup>/jour, correspondant à environ 1,5 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain [16,0 mg/m<sup>2</sup>/jour] exprimée en mg/m<sup>2</sup>), l'exémestane a causé l'augmentation du volume placentaire, la dystocie, l'allongement de la gestation, l'augmentation de la fréquence de résorption fœtale, la réduction du nombre de fœtus vivants et du poids des fœtus ainsi que le retard de l'ossification. L'administration de 50 mg/kg/jour d'exémestane pendant l'organogenèse a causé une augmentation de la fréquence de résorption fœtale. Aucun effet tératogène n'a cependant été observé jusqu'à concurrence de 810 mg/kg/jour (4860 mg/m<sup>2</sup>/jour).

Chez la lapine gravide, l'administration de 270 mg/kg/jour d'exémestane (4320 mg/m<sup>2</sup>/jour) (plus de 200 fois la dose quotidienne recommandée chez l'humain) s'est traduite par des avortements, l'accroissement de la fréquence de résorption fœtale et la réduction du poids des fœtus; par contre, aucune augmentation de la fréquence de malformations n'a été observée (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement*).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ignore si l'exémestane est excrété ou non dans le lait maternel, mais on sait qu'il passe dans le lait de la rate. Comme il existe un risque de réactions indésirables graves chez le nourrisson, la mère qui reçoit AROMASIN doit cesser d'allaiter.

### **7.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'AROMASIN n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

#### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Les études pharmacocinétiques ont porté sur des femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 43 à 68 ans. Aucune altération liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'exémestane chez les femmes appartenant à ce groupe d'âge (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

### 8 EFFETS INDÉSIRABLES

#### 8.1 Aperçu des effets indésirables

##### Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

On a évalué la tolérabilité d'AROMASIN chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce dans le cadre de 2 études comparatives : l'étude IES (*Intergroup Exemestane Study 031*) (*voir 14 ÉTUDES CLINIQUES*) et l'étude 027 (étude comparative de phase II avec placebo et groupes parallèles menée à double insu après répartition aléatoire visant précisément à évaluer les effets d'un traitement de 2 ans par l'exémestane sur le métabolisme osseux, les hormones, les lipides et les facteurs de la coagulation).

Certains effets indésirables auxquels on s'attendait, compte tenu de ce que l'on savait des propriétés pharmacologiques et de la marge d'innocuité des médicaments étudiés, ont été activement recherchés à l'aide d'une liste de contrôle. Durant les 2 études, les signes et symptômes ont été répertoriés en fonction de leur gravité selon la classification CTC. Au cours de l'étude IES, la présence de certains troubles ou affections a été vérifiée au moyen d'une liste de contrôle, sans égard à leur gravité. Ont été pris en compte, notamment, l'infarctus du myocarde, les autres troubles cardiovasculaires, les troubles gynécologiques, l'ostéoporose, les fractures ostéoporotiques, un autre cancer primitif et les hospitalisations.

La durée médiane du traitement adjuvant était de 30,0 et de 29,9 mois pour les patientes qui recevaient AROMASIN ou le tamoxifène, respectivement, dans l'étude IES, et de 23,9 mois pour les patientes qui avaient reçu AROMASIN ou le placebo dans l'étude 027. Au moment de l'analyse principale, la durée médiane de l'observation par suite de la répartition aléatoire était de 40,4 mois pour AROMASIN et de 39,1 mois pour le tamoxifène. Au moment de la plus récente analyse, elle était passée à 53,6 mois pour AROMASIN et à 51,6 mois pour le tamoxifène. Dans l'étude 027, elle s'est établie à 30 mois pour les deux groupes.

En général, les effets indésirables d'AROMASIN ont été légers ou modérés. Dans l'étude IES, 7,4 % des patientes sous AROMASIN et 6,2 % de celles sous tamoxifène et, dans l'étude 027, 12,3 % des patientes sous exémestane et 4,1 % de celles sous placebo ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Dans l'étude IES, les effets indésirables le plus fréquemment signalés (AROMASIN vs tamoxifène) ont été les bouffées vasomotrices (22 % vs 20 %), l'arthralgie (18 % vs 11 %) et la fatigue (16 % vs 15 %). Dans l'étude IES, le taux de mortalité durant le traitement, toutes causes confondues, s'est établi à 1,5 % dans les groupes AROMASIN et tamoxifène; dans le groupe AROMASIN, 6 cas de mortalité étaient dus à un accident vasculaire cérébral et 3, à l'insuffisance cardiaque, comparativement à 2 et 1 cas, respectivement, dans le groupe tamoxifène. Aucun cas de mortalité n'a été enregistré durant l'étude 027.

##### Traitement du cancer du sein au stade avancé après l'échec d'un traitement par le tamoxifène

En tout, 1058 patientes n'ayant pas répondu à un traitement par le tamoxifène ont reçu AROMASIN (comprimés d'exémestane) à 25 mg 1 fois par jour durant le programme d'essais cliniques. En général, les effets indésirables d'AROMASIN ont été légers ou modérés. Un seul cas de mortalité a été

éventuellement lié à l'emploi d'AROMASIN : après 9 semaines de traitement, une femme de 80 ans atteinte d'une maladie coronarienne établie a succombé à un infarctus du myocarde compliqué d'une défaillance polyviscérale. Au cours du programme d'essais cliniques, seulement 2,8 % des patientes ont abandonné le traitement par AROMASIN en raison d'effets indésirables, surtout durant les 10 premières semaines de traitement. Les abandons tardifs motivés par des effets indésirables ont été rares (0,3 %).

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

### **Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce**

Le **tableau 2** expose, sans égard à leur cause, les troubles et les effets indésirables survenus durant le traitement chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude IES, ou signalés dans un délai de 1 mois après la fin du traitement.

**Tableau 2 – Fréquence (%) des troubles et effets indésirables de tous grades<sup>1</sup> rapportés chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes de traitement durant l'étude IES menée auprès de femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce**

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	Pourcentage de patientes	
	AROMASIN 25 mg/jour (n = 2249)	Tamoxifène 20 mg/jour <sup>2</sup> (n = 2279)
<b>Troubles digestifs</b>		
Nausées <sup>3</sup>	8,9	9,1
<b>Troubles généraux ou réaction au point d'administration</b>		
Fatigue <sup>3</sup>	16,3	15,1
<b>Exploration</b>		
Gain pondéral	5,7	6,1
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	17,6	10,8
Douleur dans un membre	6,4	4,7
Dorsalgie	9,3	7,7
Arthrose	6,1	4,7
Ostéoporose	5,2	2,9
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées <sup>3</sup>	13,6	11,2
Étourdissements <sup>3</sup>	10,0	8,8
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie <sup>3</sup>	12,9	9,0
Dépression	6,2	5,6
<b>Troubles des seins et de l'appareil reproducteur</b>		
Hémorragie vaginale	4,0	5,3
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Augmentation de la transpiration <sup>3</sup>	12,0	10,6
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices <sup>3</sup>	21,8	20,1
Hypertension <sup>3</sup>	9,9	8,4

1. D'après la classification CTC

2. 75 patientes ont reçu 30 mg/jour de tamoxifène.

3. Manifestation activement recherchée

Dans l'étude IES, les manifestations d'ischémie cardiaque (infarctus du myocarde, angine et ischémie myocardique) ont été plus nombreuses dans le groupe exémestane que dans le groupe tamoxifène (durant le traitement : 2,0 % vs 1,3 %; durant le traitement ou le suivi : 5,8 % vs 3,8 %). Aucune différence significative n'a été constatée pour ce qui est des manifestations cardiovasculaires survenues durant le traitement, y compris l'hypertension (9,9 % vs 8,4 %), l'infarctus du myocarde (0,6 % vs 0,2 %) et l'insuffisance cardiaque (1,1 % vs 0,7 %). La proportion de patientes rapportant une hypercholestérolémie s'élevait à 3,7 % dans le groupe AROMASIN contre 2,1 % dans le groupe tamoxifène.

Dans l'étude IES, AROMASIN a été associé à une fréquence plus élevée d'effets indésirables intéressant l'appareil locomoteur et le système nerveux, comparativement au tamoxifène. Parmi ces effets, ceux-ci sont survenus à une fréquence inférieure à 5 % : paresthésie (2,8 % vs 1,0 %), syndrome du canal carpien (2,8 % vs 0,2 %) et neuropathie (0,5 % vs < 0,1 %).

AROMASIN a été associé à une fréquence significativement plus élevée d'ulcère gastrique, comparativement au tamoxifène (0,7 % vs < 0,1 %). La diarrhée s'est aussi révélée plus fréquente dans le groupe AROMASIN (4,2 % vs 2,2 %). Toutefois, dans le groupe AROMASIN, la majorité des patientes ayant souffert d'un ulcère gastrique avaient reçu un traitement concomitant par un anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou avaient des antécédents d'ulcère gastrique.

Des fractures cliniques ont été signalées chez 101 patientes sous exémestane (4,5 %) et chez 75 patientes (3,3 %) sous tamoxifène.

Le tamoxifène a été associé à une fréquence accrue de crampes musculaires (3,2 % vs 1,4 %), de polypes utérins (1,8 % vs 0,4 %), de maladie thromboembolique veineuse (1,8 % vs 0,7 %), d'hyperplasie de l'endomètre (0,9 % vs < 0,1 %) et de polypectomie utérine (0,8 % vs 0,2 %).

Au cours de l'étude IES, la fréquence d'un deuxième cancer primaire (autre que mammaire) a été plus faible chez les patientes traitées par AROMASIN que chez celles qui avaient reçu du tamoxifène (3,6 % vs 5,3 %).

Le **tableau 3** dresse la liste des effets indésirables survenus durant le traitement, peu importe la cause, chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, d'après les rapports d'effets indésirables chez 73 femmes ménopausées dans chacun des groupes de traitement de l'étude 027.

**Tableau 3 – Fréquence (%) des effets indésirables de tous grades<sup>1</sup> survenus chez au moins 5 % des patientes dans l'un ou l'autre des groupes de traitement durant l'étude 027**

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	% des patientes	
	AROMASIN 25 mg/jour (n = 73)	placebo (n = 73)
<b>Troubles digestifs</b>		
Nausées	12,3	16,4
Douleurs abdominales	11,0	13,7
Diarrhée	9,6	1,4
<b>Troubles généraux ou réaction au point d'administration</b>		
Fatigue	11,0	19,2
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</b>		
Arthralgie	28,8	28,8
Douleur dans un membre	8,2	6,9
Myalgie	5,5	4,1
Tendinite	5,5	5,5
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	9,6	9,6
Céphalées	6,9	4,1
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	13,7	15,1
Dépression	9,6	6,9
Anxiété	4,1	5,5
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	8,2	8,2
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Augmentation de la transpiration	17,8	20,6
Alopécie	15,1	4,1
Dermatite	6,9	1,4
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	32,9	24,7
Hypertension	15,1	6,9

1. D'après la classification CTC

La gravité de la plupart des effets indésirables était de grade 1 ou 2 tant chez les patientes traitées par AROMASIN que chez celles qui avaient reçu un placebo.

### **Traitement du cancer du sein au stade avancé après l'échec d'un traitement par le tamoxifène**

Durant l'essai de phase III, 358 patientes ont été traitées par AROMASIN et 400, par l'acétate de mégésterol. Les abandons motivés par des effets indésirables ont été moins nombreux chez les femmes qui recevaient l'exémestane plutôt que l'acétate de mégésterol (1,7 % et 5 % respectivement). Les effets indésirables signalés au cours de cet essai et considérés comme liés au traitement par AROMASIN ou de cause indéterminée étaient les suivants : bouffées vasomotrices (12,6 %), nausées (9,2 %), fatigue (7,5 %), transpiration accrue (4,5 %) et augmentation de l'appétit (2,8 %). La proportion des patientes chez qui le gain pondéral était excessif (plus de 10 % du poids initial) était significativement plus élevée dans le groupe qui recevait l'acétate de mégésterol que dans le groupe traité par l'exémestane (17,1 et 7,6 % respectivement;  $p = 0,001$ ). Le **tableau 4** expose les effets indésirables de tous les grades de toxicité définis par le National Cancer Institute (NCI), indépendamment de leur cause, rapportés chez au moins 5 % des participantes à l'essai de phase III selon qu'elles recevaient AROMASIN ou l'acétate de mégésterol.

**Tableau 4 – Fréquence (%) des effets indésirables, de tous grades de toxicité (définis par le NCI\*) et de toutes causes, survenus chez au moins 5 % des participantes à l'essai de phase III**

Effet indésirable	AROMASIN 25 mg 1 f.p.j. (n = 358)	Acétate demégésterol 40 mg 4 f.p.j. (n = 400)
Tous les effets confondus	79,3	80
Troubles cutanés et sous-cutanés		
Transpiration accrue	6,1	9,0
Troubles généraux ou réaction au point d'administration		
Fatigue	21,8	29,3
Douleur	13,1	12,5
<b>Symptômes de type grippal</b>	<b>5,9</b>	<b>5,3</b>
Troubles vasculaires		
<b>Hypertension artérielle</b>	<b>4,7</b>	<b>5,8</b>
<b>Bouffées vasomotrices</b>	<b>13,4</b>	<b>5,5</b>
Troubles psychiatriques		
<b>Dépression</b>	<b>12,8</b>	<b>8,8</b>
Insomnie	10,9	9,0
<b>Anxiété</b>	<b>10,1</b>	<b>10,8</b>
Étourdissements	8,1	5,8



**Tableau 4 – Fréquence (%) des effets indésirables, de tous grades de toxicité (définis par le NCI\*) et de toutes causes, survenus chez au moins 5 % des participantes à l'essai de phase III**

Effet indésirable	AROMASIN 25 mg 1 f.p.j. (n = 358)	Acétate demégestrol 40 mg 4 f.p.j. (n = 400)
<b>Céphalées</b>	<b>8,1</b>	<b>6,5</b>
Troubles digestifs		
<b>Nausées</b>	<b>18,4</b>	<b>11,5</b>
Vomissements	7,3	3,8
<b>Douleurs abdominales</b>	<b>6,1</b>	<b>10,5</b>
Anorexie	6,1	4,8
<b>Constipation</b>	<b>4,7</b>	<b>8,0</b>
Diarrhée	3,6	5,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
<b>Augmentation de l'appétit</b>	<b>2,8</b>	<b>5,8</b>
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
<b>Dyspnée</b>	<b>9,8</b>	<b>15,0</b>
Toux	5,9	7,0

\* NCI = National Cancer Institute

Durant tout le programme d'essais cliniques sur le cancer du sein au stade avancé (n = 1058), les autres effets indésirables rapportés chez au moins 5 % des patientes recevant 25 mg d'AROMASIN 1 f.p.j. comprennent : douleur au siège de la tumeur (8 %), œdème périphérique (7,6 %), asthénie (5,8 %) et fièvre (5 %). Les effets indésirables moins fréquents, mais tout de même courants, touchant de 1 à 5 % des participantes ont été les suivants : anomalies des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines), élévation du taux de bilirubine, arthralgie, œdème périphérique, dorsalgie, dyspepsie, paresthésie, bronchite, éruption cutanée, douleur thoracique, œdème, hypertension artérielle, infection des voies respiratoires supérieures, prurit, infection des voies urinaires, fracture pathologique, alopecie, œdème des jambes, sinusite, douleur osseuse, infection, pharyngite, rhinite, hypoesthésie, confusion et lymphœdème.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

On ne dispose pas de données d'essais cliniques sur les effets indésirables du médicament.

### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

On ne dispose pas de données sur les résultats anormaux aux analyses de laboratoire.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Les effets indésirables et troubles signalés depuis la commercialisation du médicament comprennent des cas survenus durant d'autres essais cliniques (non mentionnés précédemment) ainsi que des rapports du programme de pharmacovigilance. Comme ces manifestations ne sont pas rapportées de façon constante, il n'est pas toujours possible d'en évaluer la fréquence ou d'établir clairement une relation causale avec l'exposition au médicament. Les manifestations suivantes sont énumérées par système et organe, selon la classification MedDRA.

**Troubles vasculaires** : L'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde font partie des effets indésirables ou troubles signalés le plus fréquemment depuis la commercialisation du produit.

**Troubles cardiaques** : Des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été associés à la prise d'AROMASIN.

**Troubles du système nerveux** : Le syndrome du canal carpien et la paresthésie ont été signalés fréquemment depuis la commercialisation du produit.

**Troubles hépatobiliaires** : De rares cas d'hépatite, dont l'hépatite cholestatique, ont été observés durant d'autres essais cliniques et signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance.

**Épreuves de laboratoire** : Les hausses des taux d'ALAT et d'ASAT et des taux sanguins de bilirubine et de phosphatases alcalines décrites précédemment comme des manifestations fréquentes ont aussi été rapportées très fréquemment durant d'autres essais cliniques. De plus, depuis la commercialisation du produit, des cas où les taux sériques d'ASAT, d'ALAT, de phosphatases alcalines et de gamma-glutamyl-transférase ont dépassé 5 fois la limite supérieure de la normale ont également été observés. L'élévation du taux d'enzymes hépatiques n'était pas nécessairement attribuable à la présence de métastases hépatiques ou osseuses; après l'interruption du traitement, le taux d'enzymes hépatiques est revenu aux valeurs normales.

**Troubles cutanés et sous cutanés** : Des cas de réactions cutanées sévères, comme l'érythème polymorphe et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ainsi que des cas d'urticaire et de prurit ont aussi été associés à AROMASIN.

**Troubles du système immunitaire** : Des cas d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques, sont survenus de 8 heures à 26 jours après le début du traitement par l'exémestane.

**Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** : Des cas de doigt à ressort et de maladie de Quervain (ténosynovite sténosante), signalés après la commercialisation ainsi que dans des études cliniques, ont été associés à AROMASIN. Des cas de tendinite et de rupture d'un tendon ont également été signalés.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

D'après les résultats d'études in vitro, AROMASIN (exémestane) est métabolisé par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et des aldocétoréductases, et n'inhibe aucune des principales isoenzymes de ce cytochrome, y compris les isoenzymes 1A2, 2C9, 2D6, 2E1 et 3A. Pendant un essai clinique sur la pharmacocinétique, l'inhibition spécifique de l'isoenzyme 3A4 par l'administration de kétoconazole n'a pas eu d'incidence significative sur la pharmacocinétique de l'exémestane. Bien qu'on ait observé certains effets d'ordre pharmacocinétique pendant une étude portant sur les interactions pharmacocinétiques avec la rifampine, un inducteur puissant de la CYP 3A4, la suppression des estrogènes plasmatiques (sulfate d'estrone) liée à l'administration d'exémestane n'a pas été affectée, et il n'a pas été nécessaire de régler la posologie.

Chez les patientes qui prennent du tamoxifène et de la warfarine en concomitance, il peut être nécessaire de régler de nouveau la dose de warfarine si l'on passe du tamoxifène à l'exémestane. On a décrit une interaction possible entre le tamoxifène et la warfarine ayant commandé un réglage posologique. Par conséquent, les patientes sous warfarine ont été exclues de l'étude IES, étant donné que le risque de trouble de la coagulation inhérent au passage du tamoxifène à l'exémestane ne pouvait être écarté. Bien qu'une interaction possible entre la warfarine et l'exémestane n'ait fait l'objet d'aucune étude clinique, les résultats d'études in vitro ont permis de démontrer que l'exémestane n'inhibe pas l'activité de la CYP 2C9 (enzyme responsable de la biotransformation de la S-warfarine), et on ne s'attend pas à ce que l'exémestane modifie la pharmacocinétique de la warfarine. Par conséquent, la posologie de la warfarine doit être adaptée en fonction des résultats de la surveillance périodique du temps de prothrombine/RIN (rapport international normalisé) ou de toute autre épreuve appropriée de coagulation au moment du passage du tamoxifène à l'exémestane, conformément aux recommandations figurant dans la monographie de la warfarine.

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Dans les tumeurs mammaires, la croissance des cellules cancéreuses est souvent estrogénodépendante, et on s'attend donc que la suppression efficace et continue de la production d'estrogènes chez la patiente atteinte d'un cancer du sein hormonosensible ait un effet antitumoral. Après la ménopause, les estrogènes circulants proviennent surtout de la conversion, par l'aromatase, des androgènes surrénaliens et ovariens en estrogènes dans les tissus périphériques. La suppression de la synthèse des estrogènes, par inhibition de l'aromatase, constitue un traitement efficace et sélectif chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein hormonodépendant.

L'exémestane est un inactivateur compétitif puissant de l'aromatase placentaire humaine structurellement apparenté à son substrat naturel, l'androstènedione.

L'exémestane entraîne une baisse significative du taux d'estrogènes circulants chez la femme ménopausée, mais n'a aucun effet décelable sur la biosynthèse surrénalienne des corticostéroïdes ou de l'aldostérone. L'exémestane n'a d'effet sur les autres enzymes intervenant dans la voie stéroïdogène que s'il est présent en concentration 600 fois plus forte que la concentration nécessaire à l'inhibition de l'aromatase.

### **10.2 Pharmacodynamie**

L'exémestane est un inactivateur puissant de l'aromatase causant la suppression de la synthèse estrogénique et l'inactivation de l'aromatase périphérique.

Chez la femme ménopausée en bonne santé, la prise orale d'une seule dose d'exémestane (études 001, 008, 012, 023) a entraîné une diminution liée à la dose du taux d'estrogènes circulants. La suppression de la synthèse des estrogènes était très limitée (inhibition d'environ 10 à 25 %) après la prise de 0,5 mg, mais elle était maximale (environ 70 % pour tous les estrogènes) après celle de 25 mg. La suppression de la synthèse des estrogènes était maximale de 2 à 3 jours après l'administration de la dose recommandée de 25 mg. Il s'agit d'un effet très durable, étant donné que le taux d'estrogènes n'est revenu à sa valeur initiale que de 10 à 14 jours après l'administration.

Chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein, la suppression maximale de la synthèse estrogénique était généralement obtenue après la prise de doses quotidiennes comprises entre 10 et 25 mg (de 85 à 95 %). Durant les essais de phases II et III, le degré de suppression de la synthèse des estrogènes n'ayant pas changé quand l'évolution de la maladie a repris, la perte d'activité du médicament n'était pas due à une diminution de l'effet pharmacodynamique, mais plutôt à l'acquisition d'une résistance par la tumeur pouvant aussi comprendre une hypersensibilité aux estrogènes acquise par certaines cellules tumorales.

Après l'administration de 25 mg/jour d'exémestane pendant 6 à 8 semaines, l'aromatase était réduite de 97,9 % dans tout l'organisme.

Pour établir la spécificité de l'action de l'exémestane, on a étudié l'effet de ce médicament sur des hormones circulantes autres que les estrogènes. Après l'administration d'une dose unique, on n'a observé aucun effet sur les hormones testées. Après l'administration répétée d'exémestane, on a relevé une diminution liée à la dose du taux de protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et une augmentation non liée à la dose des taux d'hormone lutéinisante (LH) et de folliculostimuline (FSH). La diminution du taux de SHBG (de 21 à 49 %, dose de 25 mg/jour) est très probablement due à l'effet androgénique de l'exémestane et/ou du 17-hydroxémestane, son métabolite, dans le foie, qui produit cette hormone. Quant à la légère augmentation des taux de LH et de FSH (29 et 45 %, dose de 25 mg/jour), elle est probablement due à un mécanisme de rétroaction destiné à compenser la réduction marquée des taux d'estrogènes circulants. L'administration de 25 mg par jour d'exémestane n'a pas eu d'effet significatif sur la fonction thyroïdienne (triiodothyronine libre [FT3], thyroxine libre [FT4] et hormone thyroïdienne [TSH]).

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'exémestane après l'administration orale d'une dose unique de 25 mg à des volontaires blanches ménopausées en bonne santé**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>t<sub>½</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC</b> <b>(ng•h/mL)</b>	<b>CL/F</b> <b>(L/h)</b>	<b>Vz/F</b> <b>(L)</b>
<b>Dose unique moyenne</b>	17	2	27	58	517	20 000

La pharmacocinétique de l'exémestane s'est révélée linéaire pour l'ensemble des doses uniques administrées par voie orale comprises entre 25 et 200 mg.

## Absorption

Après la prise orale d'exémestane radiomarqué, au moins 42 % de la radioactivité a été absorbée par le tube digestif. La concentration plasmatique maximale d'exémestane ( $C_{max}$ ) a été atteinte dans les 2 heures suivant l'administration. Le taux plasmatique d'exémestane a augmenté d'environ 40 % après un petit-déjeuner riche en matières grasses; toutefois, cette augmentation n'a pas stimulé davantage la suppression de la synthèse des estrogènes, parce que l'activité maximale avait déjà été atteinte à jeun. L'exémestane semble être absorbé plus rapidement chez la femme atteinte d'un cancer du sein que chez la femme en bonne santé. Après l'administration répétée d'exémestane, le  $T_{max}$  s'est établi à 1,2 et à 2,9 heures en présence et en l'absence de cancer du sein, respectivement. L'aire sous la courbe des concentrations (ASC) moyenne consécutive à l'administration répétée d'exémestane a été environ 2 fois plus importante chez la femme atteinte d'un cancer du sein (75,4 ng•h/mL) que chez la femme en bonne santé (41,4 ng•h/mL). Toutefois, on a constaté un chevauchement considérable quant aux valeurs extrêmes des paramètres pharmacocinétiques entre ces deux populations.

### *Effets des aliments*

On a observé une augmentation significative (d'environ 39 %) de l'exposition générale (ASC) quand les comprimés ont été administrés après un petit-déjeuner riche en matières grasses plutôt qu'à jeun. C'est pourquoi on recommande en pratique clinique d'administrer l'exémestane avec des aliments (de préférence après un repas).

## Distribution

L'exémestane se distribue largement dans les tissus. Il se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 90 %, et la fraction liée est indépendante de la concentration totale. Il se lie en proportion égale à l'albumine et à la glycoprotéine  $\alpha_1$ -acide. La distribution de l'exémestane et de ses métabolites dans les cellules du sang est négligeable.

## Métabolisme

Après avoir atteint un maximum, la concentration plasmatique d'exémestane a diminué de manière pluriexponentielle, et la demi-vie terminale moyenne du produit s'est établie à environ 24 heures. L'exémestane a été métabolisé en grande partie, et le médicament inchangé dans le plasma représentait moins de 10 % de la radioactivité totale. Les premières étapes de la biotransformation de l'exémestane sont l'oxydation du groupe méthylène en position 6 et la réduction du groupe 17-céto, suivies de la formation de nombreux métabolites secondaires. Chaque métabolite ne constitue qu'une fraction limitée des composés dérivés du médicament. Les métabolites sont inactifs ou n'inhibent l'aromatase que très peu par comparaison avec le composé parent. D'après les résultats d'études effectuées sur des préparations de foie humain, l'oxydation de l'exémestane relève principalement de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4). Les résultats d'autres essais cliniques indiquent que l'exémestane n'affecte pas de manière notable l'activité de l'isoenzyme 3A4. Dans les préparations de foie humain, on n'a observé aucune inhibition significative des isoenzymes du cytochrome P540 ( $\gamma$  compris 3A4) qui participent au métabolisme des xénobiotiques. On peut en déduire que les interactions entre des médicaments et l'exémestane entraînant l'inhibition des isoenzymes sont peu probables.

## Élimination

Après la prise orale d'une dose unique d'exémestane radiomarqué, pratiquement tous les sous-produits du médicament ont été éliminés en moins de 1 semaine et en proportions à peu près égales dans l'urine et les selles. La quantité de médicament excrétée sous forme inchangée dans l'urine étant inférieure à 1 % de la dose administrée, l'excrétion rénale est donc une voie d'élimination limitée.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de l'exémestane chez les patientes de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Alors que les essais cliniques visaient des femmes ayant jusqu'à 99 ans (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*), les études pharmacocinétiques ont porté sur des femmes ménopausées en bonne santé, âgées de 43 à 68 ans. Aucune altération liée à l'âge n'a été observée dans la pharmacocinétique de l'exémestane chez les femmes appartenant à ce groupe d'âge.
- **Sexe** : On a comparé la pharmacocinétique de l'exémestane après l'administration d'un seul comprimé à 25 mg chez des hommes en bonne santé à jeun (âge moyen : 32 ans; min.-max. : 19-51 ans) et des femmes ménopausées en bonne santé à jeun (âge moyen : 55 ans; min.-max. : 45-68 ans). Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'ASC étaient comparables chez les hommes ( $12,3 \pm 5,8$  ng/mL et  $28,4 \pm 17,3$  ng•h/mL, respectivement) et les femmes ( $11,1 \pm 4,4$  ng/mL et  $29,7 \pm 7,8$  ng•h/mL, respectivement). Il semble donc que le sexe du patient n'influe pas sur la pharmacocinétique de l'exémestane.
- **Insuffisance hépatique** : On a étudié la pharmacocinétique de l'exémestane chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. Après la prise orale d'une dose unique de 25 mg, l'ASC de l'exémestane était environ 3 fois plus importante chez ces sujets que chez des volontaires en bonne santé. Toutefois, aucun réglage posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique, étant donné que pris à des doses de 8 à 24 fois plus élevées que la dose quotidienne recommandée de 25 mg, l'exémestane a été bien toléré par les patientes atteintes d'un cancer du sein.
- **Insuffisance rénale** : Après l'administration d'une dose unique de 25 mg, l'ASC de l'exémestane s'est révélée environ 3 fois plus importante chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à  $30$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) que chez des volontaires en bonne santé. Cependant, aucun réglage posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale, étant donné que pris à des doses de 8 à 24 fois plus élevées que la dose recommandée, l'exémestane a été bien toléré par les patientes atteintes d'un cancer du sein.

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Garder à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

## 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

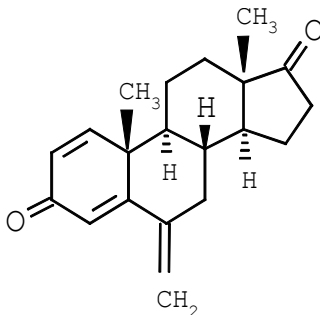
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : exémestane

Nom chimique : 6-méthylidèneandrosta-1,4-diène-3,17-dione

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{20}H_{24}O_2$ ; 296,41 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre cristalline blanche à jaune pâle

Solubilité : librement soluble dans le N,N-diméthylformamide, soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'eau

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques, par indication

## 1<sup>re</sup> indication : traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

**Tableau 6 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
Étude IES (Intergroup Exemestane Study 031)	Étude multinationale, multicentrique, menée à double insu après répartition aléatoire	Exémestane (à 25 mg/jour, par voie orale, pendant 3 ou 2 ans) vs tamoxifène (à 20 ou 30 mg/jour, par voie orale, pendant 2 à 3 ans)  Durée totale de l'étude : 5 ans	Exémestane : 2352  Tamoxifène : 2372  Total : 4724	Exémestane : 63 ans (38 à 96 ans)  Tamoxifène : 63 ans (31 à 90 ans)	Femmes

L'étude IES (*Intergroup Exemestane Study 031*) est une étude multinationale, multicentrique, menée à double insu après répartition aléatoire, dans le but de comparer l'exémestane (à raison de 25 mg/jour) au tamoxifène (à raison de 20 ou de 30 mg/jour) chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce. Dans le cadre de cette étude, des patientes toujours exemptes de cancer après un traitement adjuvant de 2 à 3 ans par le tamoxifène ont été réparties de façon aléatoire afin de recevoir AROMASIN ou de poursuivre leur traitement par le tamoxifène pendant 3 ou 2 ans, de manière à compléter une hormonothérapie d'une durée totale de 5 ans.

Cette étude avait pour principal objectif de déterminer s'il était plus efficace, du point de vue de la survie sans maladie, de passer à AROMASIN plutôt que de poursuivre le traitement par le tamoxifène pour le reste de la période de 5 ans. La survie sans maladie se définissait par l'intervalle compris entre la répartition aléatoire et la survenue d'une récurrence locale, l'apparition de métastases à distance ou d'un cancer invasif dans l'autre sein, ou encore la mort de la patiente, indépendamment de la cause.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de comparer les deux schémas thérapeutiques du point de vue de la survie globale, du délai avant la survenue d'un cancer invasif dans l'autre sein, de la survie sans cancer du sein, de la survie sans récurrence à distance et de la tolérabilité à long terme.

L'analyse principale devait être effectuée après le recensement de 716 manifestations dans le cadre de la survie sans maladie; 3 analyses provisoires étaient prévues durant l'étude après la survenue de 179, 358 et 537 manifestations, en vertu d'un niveau de signification nominal de 0,001, 0,004 et 0,019, respectivement. L'analyse principale comportait un niveau de signification nominal de 0,043.

Cependant, comme la limite de surveillance a été franchie après la deuxième analyse provisoire (analyse maintenant considérée comme étant l'analyse principale), les résultats de l'étude ont été rendus publics à la suite d'une recommandation du comité indépendant de surveillance des données (CISD). Après la publication de ces résultats et conformément à une décision conjointe du CISD et du



comité directeur de l'étude, une autre analyse a été effectuée une fois que 95 % des patientes eurent fait l'objet d'un suivi d'au moins 3 ans ou furent décédées pendant la période correspondante.

L'analyse selon l'intention de traiter a porté sur 4724 patientes au total, qui ont été réparties de manière aléatoire afin de recevoir AROMASIN (comprimés d'exémestane) à raison de 25 mg, 1 f.p.j. (n = 2352) ou de poursuivre le traitement par le tamoxifène, à la dose qu'elles prenaient 1 f.p.j. avant la répartition aléatoire (n = 2372). Le **tableau 7** présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes.

**Tableau 7 – Données démographiques et caractéristiques initiales des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ayant pris part à l'étude IES (population en intention de traiter)**

Paramètre	AROMASIN (n = 2352)	Tamoxifène (n = 2372)
Atteinte ganglionnaire, n (%) :		
<b>Sans atteinte ganglionnaire</b>	1217 (51,7)	1230 (51,9)
<b>Avec atteinte ganglionnaire</b>	1053 (44,8)	1045 (44,1)
<b>1-3 ganglions touchés</b>	722 (30,7)	709 (29,9)
<b>4-9 ganglions touchés</b>	241 (10,2)	245 (10,3)
<b>&gt; 9 ganglions touchés</b>	87 (3,7)	85 (3,6)
<b>Non signalé</b>	3 (0,1)	6 (0,3)
<b>Inconnue ou manquante</b>	82 (3,5)	97 (4,1)
Type histologique, n (%) :		
<b>Canalaire infiltrant</b>	1777 (75,6)	1830 (77,2)
<b>Lobulaire infiltrant</b>	341 (14,5)	321 (13,5)
<b>Autre</b>	231 (9,8)	214 (9,0)
<b>Inconnu ou manquant</b>	3 (0,1)	9 (0,3)
État des récepteurs*, n (%) :		
<b>RE+ et RP+</b>	1341 (57,0)	1328 (56,0)
<b>RE+ et RP- ou état inconnu</b>	682 (29,0)	693 (29,2)
<b>RE état inconnu et RP+**/état inconnu</b>	270 (11,5)	281 (11,9)
<b>RE- et RP+</b>	6 (0,3)	8 (0,3)
<b>RE- et RP- /état inconnu (aucun positif)</b>	51 (2,2)	58(2,4)
<b>Manquant</b>	2 (0,1)	4 (0,2)
Volume tumoral, n (%) :		
<b>≤ 0,5 cm</b>	57 (2,4)	46 (1,9)
<b>&gt; 0,5 – 1,0 cm</b>	315 (13,4)	30(12,7)

**Tableau 7 – Données démographiques et caractéristiques initiales des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ayant pris part à l'étude IES (population en intention de traiter)**

Paramètre	AROMASIN (n = 2352)	Tamoxifène (n = 2372)
> 1,0 – 2 cm	1032 (43,9)	1033 (43,5)
> 2,0 – 5,0 cm	832 (35,4)	884 (37,3)
> 5,0 cm	63 (2,7)	59 (2,5)
Non signalé	53 (2,3)	48 (2,0)
Grade histologique, n (%) :		
<b>G1</b>	396 (16,8)	393 (16,6)
<b>G2</b>	978 (41,6)	1009 (42,5)
<b>G3</b>	454 (19,3)	427 (18,0)
<b>G4</b>	23 (1,0)	19 (0,8)
<b>GX</b>	56 (2,4)	47 (2,0)
<b>Inconnu/non évalué /non signalé</b>	441 (18,8)	472 (19,9)
Type de chirurgie, n (%) :		
<b>Mastectomie</b>	1231 (52,3)	1243 (52,4)
<b>Chirurgie mammaire conservatrice</b>	1117 (47,5)	1123 (47,3)
<b>Inconnu ou manquant</b>	4 (0,2)	6 (0,3)
Radiothérapie mammaire, n (%) :		
<b>Oui</b>	1524 (64,8)	1522 (64,2)
<b>Non</b>	824 (35,5)	845 (35,6)
<b>Non signalée</b>	4 (0,2)	5 (0,2)
Traitement antérieur, n (%) :		
<b>Chimiothérapie</b>	774 (32,9)	768 (32,4)
<b>Hormonothérapie substitutive</b>	565 (24,0)	559 (23,6)
<b>Bisphosphonates</b>	43 (1,8)	36 (1,5)
Durée du traitement par le tamoxifène au moment de la répartition aléatoire (mois) :		
<b>Médiane (min.-max.)</b>	28,5 (15,8 – 52,2)	28,4 (15,6 – 63,0)
Dose de tamoxifène, n (%) :		
<b>20 mg</b>	2271 (96,6)	2290 (96,5)
<b>30 mg</b>	78 (3,3)	75 (3,2)

**Tableau 7 – Données démographiques et caractéristiques initiales des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce ayant pris part à l'étude IES (population en intention de traiter)**

Paramètre	AROMASIN (n = 2352)	Tamoxifène (n = 2372)
Non signalée	3 (0,1)	7 (0,3)

\* Les données tiennent compte des résultats des épreuves effectuées en cours d'étude sur des échantillons provenant de sujets dont l'état des récepteurs n'était pas connu lors de la répartition aléatoire.

\*\* L'état des récepteurs d'estrogènes était inconnu chez 1 seul sujet du groupe exémestane, sujet dont le cancer était par ailleurs associé à la présence de récepteurs de la progestérone.

### Résultats relatifs à l'efficacité fournis par l'analyse principale

Après un traitement d'une durée médiane de 27 mois et un suivi médian de 35 mois, 519 manifestations avaient été signalées, soit 213 dans le groupe AROMASIN et 306 dans le groupe tamoxifène (**tableau 8**). Ces résultats ont mené à la tenue de la deuxième analyse provisoire (analyse maintenant considérée comme étant l'analyse principale). Comme la limite de surveillance avait été franchie, les résultats de l'étude ont été rendus publics.

**Tableau 8 – Manifestations figurant parmi les principaux paramètres d'évaluation (population en intention de traiter) d'après l'analyse principale**

Manifestation	Premières manifestations n (%)	
	AROMASIN (n = 2352)	Tamoxifène (n = 2372)
Récidive loco-régionale	34 (1,5)	45 (1,9)
Récidive à distance	125 (5,3)	179 (7,6)
Deuxième tumeur mammaire primitive (controlatérale)	7 (0,3)	25 (1,1)
Mort – cancer du sein	1 (0,04)	8 (0,3)
Mort – autre cause	42 (1,8)	44 (1,9)
Mort – cause inconnue ou non précisée	3 (0,1)	5 (0,2)
Cancer du sein homolatéral	1 (0,04)	0
<b>Nombre total de manifestations</b>	<b>213 (9,1)</b>	<b>306 (12,9)</b>

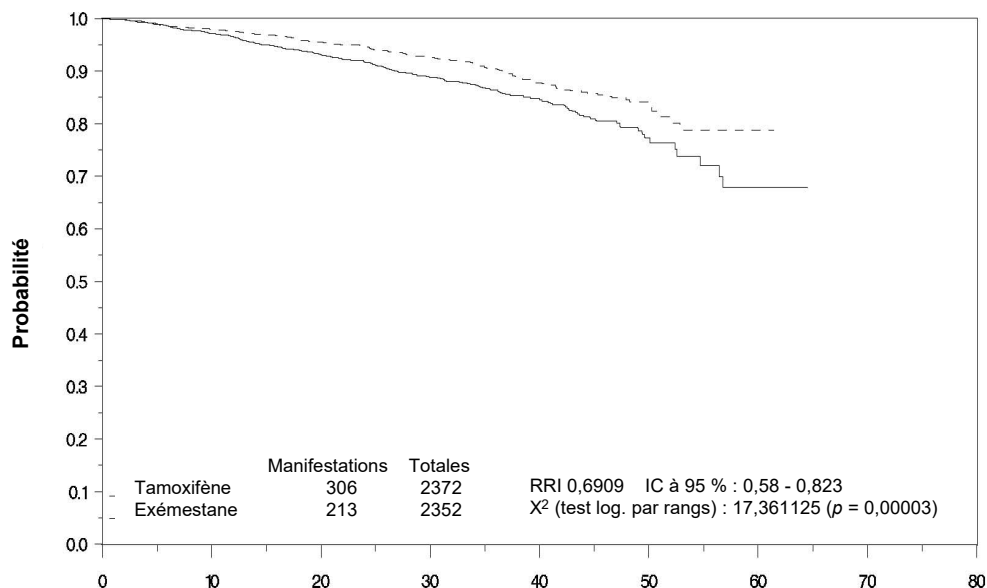
Les résultats de l'analyse principale sont présentés au **tableau 9**. Dans le groupe AROMASIN, le rapport non corrigé des risques instantanés s'établissait à 0,69 (valeur de  $p$  nominale = 0,00003; limite de surveillance  $p = 0,004$ ) par comparaison avec le groupe tamoxifène, ce qui correspondait à une réduction de 31 % du risque de récurrence pour la période d'observation. Les 2 groupes ne présentaient pas de différence significative sur le plan de la survie globale, puisque 116 et 137 cas de mortalité ont été enregistrés dans les groupes AROMASIN et tamoxifène, respectivement.

**Tableau 9 – Efficacité constatée durant l'étude IES menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (résultats de l'analyse principale)**

Paramètre	Population	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> (test logarithmique par rangs)
<b>Survie sans maladie</b>	Total des patientes	0,69 (0,58-0,82)	0,00003
	Patientes avec RE+	0,65 (0,53-0,79)	0,00001
<b>Survie sans cancer du sein *</b>	Total des patientes	0,65 (0,54-0,79)	< 0,00001
	Patientes avec RE+	0,58 (0,47-0,73)	< 0,00001
<b>Délai avant la survenue d'un cancer dans l'autre sein</b>	Total des patientes	0,32 (0,15-0,72)	0,003
	Patientes avec RE+	0,22 (0,08-0,57)	0,0007
<b>Survie sans récurrence à distance</b>	Total des patientes	0,32 (0,15-0,72)	0,003
	Patientes avec RE+	0,22 (0,08-0,57)	0,0007
<b>Survie globale</b>	Total des patientes	0,86 (0,67-1,10)	0,23
	Patientes avec RE+	0,87 (0,66-1,16)	0,34

\* L'analyse ne tient pas compte des patientes décédées chez qui le cancer n'avait pas récidivé ni attaqué l'autre sein.

**Figure 1 : Survie sans maladie durant l'étude IES menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (total des patientes) (résultats de l'analyse principale)**



Patientes à risque (manifestations)	Mois																
	0	65	90	115	140	165	190	215	240	265	300						
Tamoxifène	2372	(65)	2243	(90)	1931	(77)	1303	(41)	419	(27)	94	(6)	8	(0)	0	(0)	0
Exémestane	2352	(48)	2219	(51)	1961	(52)	1336	(43)	418	(14)	98	(5)	10	(0)	0	(0)	0

On a observé des résultats similaires aux analyses d'efficacité, après ajustement en fonction de facteurs pronostiques préétablis ainsi que dans la plupart des sous-groupes définis selon les facteurs pronostiques initiaux (état des récepteurs [RE+ ou inconnu], état des ganglions [sans atteinte, ≤ 3 ganglions touchés ou > 3 ganglions touchés], chimiothérapie ou hormonothérapie substitutive antérieure).

### Résultats relatifs à l'efficacité fournis par l'analyse la plus récente (52 mois)

Lors de la plus récente analyse, 807 manifestations avaient été signalées, 354 dans le groupe AROMASIN et 453 dans le groupe tamoxifène, après un traitement d'une durée médiane de 30 mois et un suivi médian d'environ 52 mois (**tableau 10**).

**Tableau 10 – Manifestations figurant parmi les principaux paramètres d'évaluation (population en intention de traiter) révélées par la plus récente analyse**

Manifestation	Première manifestation n (%)	
	<b>AROMASIN (n = 2352)</b>	<b>Tamoxifène (n = 2372)</b>
Récidive loco-régionale	48 (2,0)	67 (2,8)
Récidive à distance	210 (8,9)	252 (10,6)
Deuxième tumeur mammaire primitive (controlatérale)	18 (0,8)	35 (1,5)
Mort – cancer du sein	3 (0,1)	4 (0,2)
Mort – autre cause	65 (2,8)	80 (3,4)
Mort – cause inconnue ou non précisée	9 (0,4)	15 (0,6)
Cancer du sein homolatéral	1 (0,04)	0
<b>Nombre total de manifestations</b>	<b>354 (15,1)</b>	<b>453 (19,1)</b>

Le **tableau 11** présente les résultats de la plus récente analyse (suivi médian de 52 mois) chez les patientes en intention de traiter et celles qui présentaient des tumeurs porteuses de récepteurs d'estrogènes (RE+).

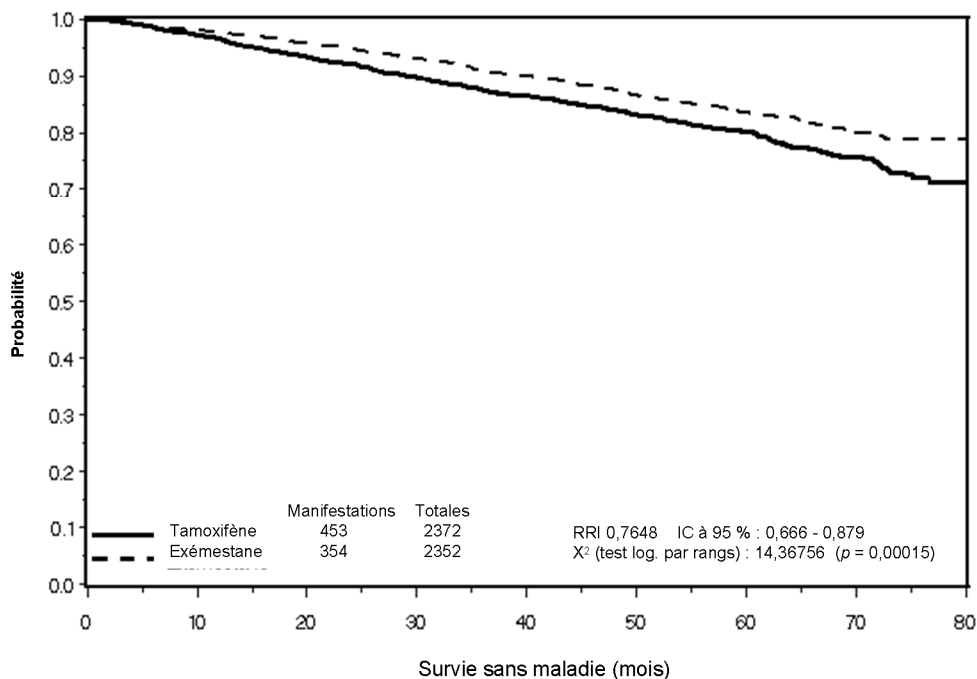
**Tableau 11 – Efficacité constatée durant l'étude IES menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (résultats de la plus récente analyse)**

Paramètre	Population	Rapport des risques instantanés (RRI) (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i> (test logarithmique par rangs)
<b>Survie sans maladie</b>	Total des patientes	0,76 (0,67-0,88)	0,0002
	Patientes avec RE+	0,75 (0,65-0,88)	0,0003
<b>Survie sans cancer du sein*</b>	Total des patientes	0,76 (0,65-0,89)	0,0004
	Patientes avec RE+	0,73 (0,62-0,87)	0,0004
<b>Délai avant la survenue d'un cancer dans l'autre sein</b>	Total des patientes	0,57 (0,33-0,99)	0,04
	Patientes avec RE+	0,54 (0,30-0,95)	0,03
<b>Survie sans récurrence à distance</b>	Total des patientes	0,83 (0,70-0,98)	0,03
	Patientes avec RE+	0,78 (0,65-0,95)	0,01
<b>Survie globale</b>	Total des patientes	0,85 (0,71-1,02)	0,07
	Patientes avec RE+	0,84 (0,68-1,02)	0,08

\* L'analyse ne tient pas compte des patientes décédées chez qui le cancer n'avait pas récidivé ni attaqué l'autre sein.

Dans l'ensemble de la population de l'étude, AROMASIN a réduit de 24 % le risque de récurrence du cancer du sein, comparativement au tamoxifène (rapport des risques instantanés 0,76, *p* = 0,0002) (figure 2).

**Figure 2 : Survie sans maladie durant l'étude IES menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (total des patientes) (résultats de la plus récente analyse)**



Patients à risque (manifestations)

Tamoxifène	2372 (66)	2270 (91)	2167 (82)	2056 (71)	1737 (62)	1144 (36)	807 (30)	376 (13)	71
Exémestane	2352 (48)	2257 (52)	2133 (62)	2102 (68)	1801 (61)	1211 (36)	839 (23)	395 (4)	64

Au chapitre de la survie sans maladie, les avantages d'AROMASIN sur ceux du tamoxifène étaient manifestes sans égard à l'atteinte ganglionnaire ou aux antécédents de chimiothérapie. Pour ce qui est de la survie globale, la différence entre les deux groupes n'était pas significative, mais la survie globale tendait à être meilleure dans le groupe AROMASIN (222 décès) que dans le groupe tamoxifène (262 décès), le rapport des risques instantanés étant de 0,85 (test log. par rangs :  $p = 0,07$ ), ce qui semble indiquer une réduction de 15 % du risque de mortalité en faveur d'AROMASIN.

On a observé des résultats similaires aux analyses de survie sans maladie et de survie globale, après ajustement en fonction de facteurs pronostiques préétablis ainsi que dans la plupart des sous-groupes définis selon les facteurs pronostiques initiaux (état des récepteurs [RE+ ou inconnu], état des ganglions [sans atteinte,  $\leq 3$  ganglions touchés ou  $> 3$  ganglions touchés], chimiothérapie ou hormonothérapie substitutive antérieure).

Une analyse plus récente des données effectuée après une période de suivi médiane de 119 mois n'a pas révélé de différence significative dans la survie globale entre les deux groupes, le nombre de décès s'étant chiffré à 467 (19,9 %) dans le groupe AROMASIN et à 510 (21,5 %) dans le groupe tamoxifène. D'après cette récente analyse menée sur l'ensemble de la population, AROMASIN a réduit de 14 % le



risque de récurrence du cancer du sein, comparativement au tamoxifène (rapport des risques instantanés de 0,86;  $p = 0,004$ ).

## **2<sup>e</sup> indication : traitement du cancer du sein au stade avancé**

### **a) Traitement après une estrogénothérapie :**

**Tableau 12 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement du cancer du sein avancé après un traitement antiestrogénique**

<b>N° d'étude</b>	<b>Plan de l'étude</b>	<b>Posologie, voie d'administration et durée</b>	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Âge moyen (Tranche)</b>	<b>Sexe</b>
---	Étude comparative de phase III, multicentrique, multinationale et à double insu	Exémestane (à 25 mg/jour, par voie orale) ou acétate de mégestrol (à 40 mg quatre fois par jour, par voie orale)	Exémestane : 366  Acétate de mégestrol : 403  Total : 769	65 ans (30 à 99 ans)	Femmes
---	Études de phase II non comparatives, multicentriques (deux études)	Exémestane (à 25 mg/jour, par voie orale)	265	65 ans (30 à 99 ans)	Femmes

Les comprimés AROMASIN à 25 mg ont fait l'objet d'un essai comparatif de phase III, multicentrique, multinational et à double insu, et de 2 essais non comparatifs de phase II multicentriques portant sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé qui avait évolué malgré l'emploi d'antiestrogènes (surtout le tamoxifène) pour le traitement hormonal d'un cancer métastatique ou comme traitement d'appoint. Les participantes à toutes ces études devaient avoir des métastases mesurables ou une atteinte ostéolytique due au cancer du sein, un indice fonctionnel acceptable (score de 0, 1 ou 2 selon la classification de l'European Cooperative Oncology Group [ECOG]) et une fonction organique quasi normale. Les patientes pouvaient également avoir déjà reçu des agents cytotoxiques, en tant que médicaments adjuvants ou pour le traitement d'un cancer métastatique.

Durant toutes les études, le paramètre d'efficacité principal était le taux de réponse objective (réponse complète [RC] et partielle [RP]). L'évaluation des taux de réponse a été fondée sur les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Les réponses objectives obtenues pendant l'essai de phase III ont fait l'objet d'un examen externe à l'insu.

On a aussi évalué le taux de réussite globale du traitement (RC + RP + stabilisation durable de la maladie [au moins 24 semaines]), la durée de la réponse, la durée de la réussite globale du traitement, la stabilisation durable de la maladie, le temps écoulé avant l'évolution de la tumeur, ainsi que le temps écoulé avant l'échec du traitement. On a effectué des mesures subjectives de l'indice fonctionnel et des signes et symptômes liés à la tumeur. On a également eu recours au questionnaire sur la qualité de

vie (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (OERTC). Durant l'essai de phase III, la survie était un paramètre d'évaluation secondaire.

Dans le cadre de l'essai de phase III, 769 patientes ont reçu 25 mg d'AROMASIN 1 fois par jour (n = 366) ou 40 mg d'acétate de mégestrol 4 fois par jour (n = 403) suivant une répartition aléatoire. Dans le cadre des 2 essais de phase II, 265 patientes ont reçu 25 mg d'AROMASIN 1 fois par jour. Dans tous les cas, AROMASIN était administré peu après un petit-déjeuner léger. Les données démographiques et autres caractéristiques initiales se comparaient chez les participantes à toutes les études. L'âge médian de l'ensemble des patientes à ces études était de 65 ans (min.-max. : 30-99 ans), et la majorité des patientes présentaient une certaine altération de l'état fonctionnel liée à la maladie, comme en témoignait l'indice fonctionnel de 1 ou 2. Chez près de 70 % des patientes, les tumeurs étaient porteuses de récepteurs d'estrogènes et/ou de progestérone. La présence de récepteurs hormonaux n'était pas établie chez environ 25 % des patientes; 20 % environ des patientes avaient répondu antérieurement à une hormonothérapie. La tumeur était mesurable chez quelque 70 % de toutes les patientes. Le siège principal des tumeurs était respectivement le tissu osseux et les tissus mous chez environ 30 et 14 % des patientes. Plus de la moitié de toutes les patientes avaient des métastases viscérales. Durant l'essai de phase III, les données démographiques et les caractéristiques initiales étaient comparables chez les patientes recevant l'acétate de mégestrol et celles qui recevaient AROMASIN.

Les taux de réponse objective consécutifs à la prise de 25 mg d'AROMASIN 1 fois par jour allaient de 15 à 28 % pendant les 3 études. Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus pendant l'essai de phase III sont exposés au **tableau 13**. Les taux de réponse objective observés dans les 2 groupes de traitement ne différaient pas sur le plan statistique (IC à 95 % de -7,5 à +2,3).

**Tableau 13 – Essai de phase III : résultats relatifs à l’efficacité chez des femmes ménopausées dont le cancer du sein avancé a évolué malgré un traitement antiestrogénique**

Caractéristiques des réponses	AROMASIN (n = 366)	Acétate de mégésterol (n = 403)	Valeur <i>p</i>
Taux de réponse objective = RC + RP (%) IC à 95 %	15,0 (11,5-19,1)	12,4 (9,4-16,0)	
Réussite globale = RC + RP + SM ≥ 24 semaines (%) IC à 95 %	37,4 (32,3-42,6)	34,6 (29,9-39,6)	
RC (%)	2,2	1,2	
RP (%)	12,8	11,2	
SM (%)	40,7	41,9	
SM ≥ 24 semaines (%)	21,3	21,1	
EM (%)	35,0	36,2	
Autre (%)*	9,3	9,4	
Durée médiane de la réponse (semaines)	76,1	71,0	
Durée médiane de la réussite globale (semaines)	60,1	49,1	0,025
Durée médiane de SM ≥ 24 semaines (semaines)	48,0	46,6	
Temps médian avant l’évolution de la tumeur (semaines)	20,3	16,6	0,037
TET médian (semaines)	16,3	15,7	0,042
Survie médiane globale (semaines)	Non atteinte	123,4	0,039
Survie à 75 % (semaines)† IC à 95 %	74,6 (59,1-91,0)	55,0 (46,1-70,3)	

\* Comprend les patientes non traitées ou dont l’état n’était pas évaluable

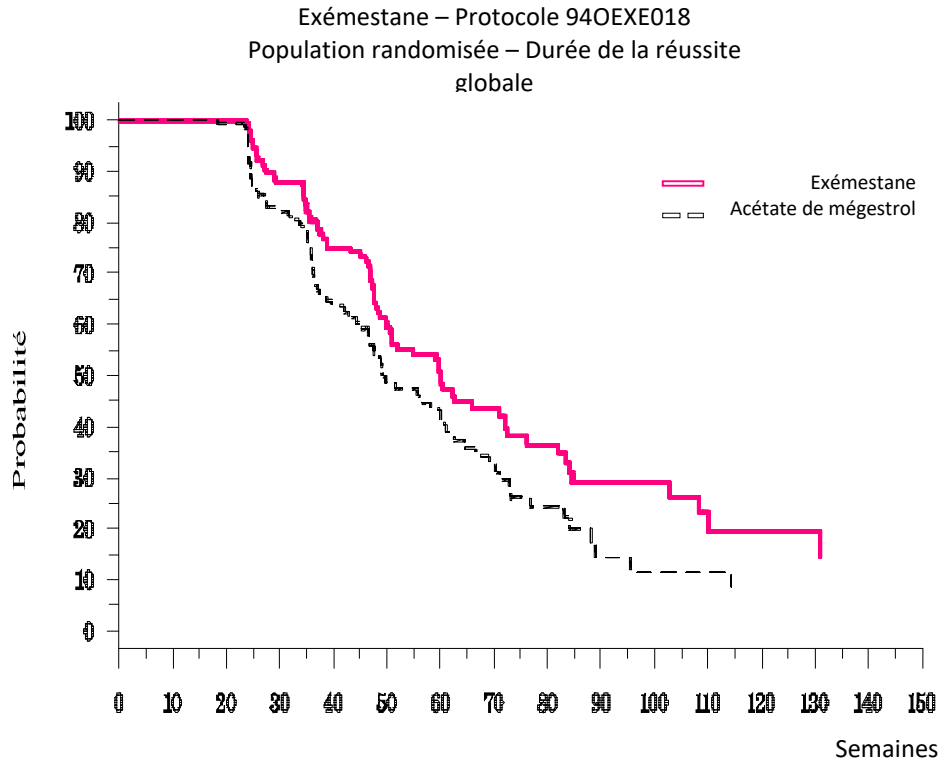
†25<sup>e</sup> percentile

Abréviations : EM : évolution de la maladie; IC : intervalle de confiance; TET : temps écoulé avant l’échec du traitement; RC : réponse complète; RP : réponse partielle; SM : stabilisation de la maladie (sans variation)

Chez les patientes traitées par AROMASIN, la durée de la réussite globale du traitement ( $p = 0,025$ ), le temps écoulé avant l’évolution de la tumeur ( $p = 0,037$ ) et le temps écoulé avant l’échec du traitement ( $p = 0,042$ ) ont été significativement plus longs que chez les patientes qui recevaient l’acétate de mégésterol. En outre, la survie globale a été significativement plus longue chez les patientes traitées par AROMASIN ( $p = 0,039$ ). Étant donné que la médiane de survie n’était pas encore atteinte chez les patientes traitées par AROMASIN, on a calculé le taux de survie à 75 % (25<sup>e</sup> percentile). Les courbes de

Kaplan-Meier relatives à la durée de la réussite globale, au temps écoulé avant l'évolution de la tumeur et à la survie globale observées pendant l'essai de phase III sont exposées aux **figures 3 à 5**. Les résultats exposés à la **figure 5** témoignent d'une divergence rapide des courbes de survie, qui se traduit par une différence de survie de 19,4 semaines en faveur d'AROMASIN (74,6 semaines contre 55,0 semaines).

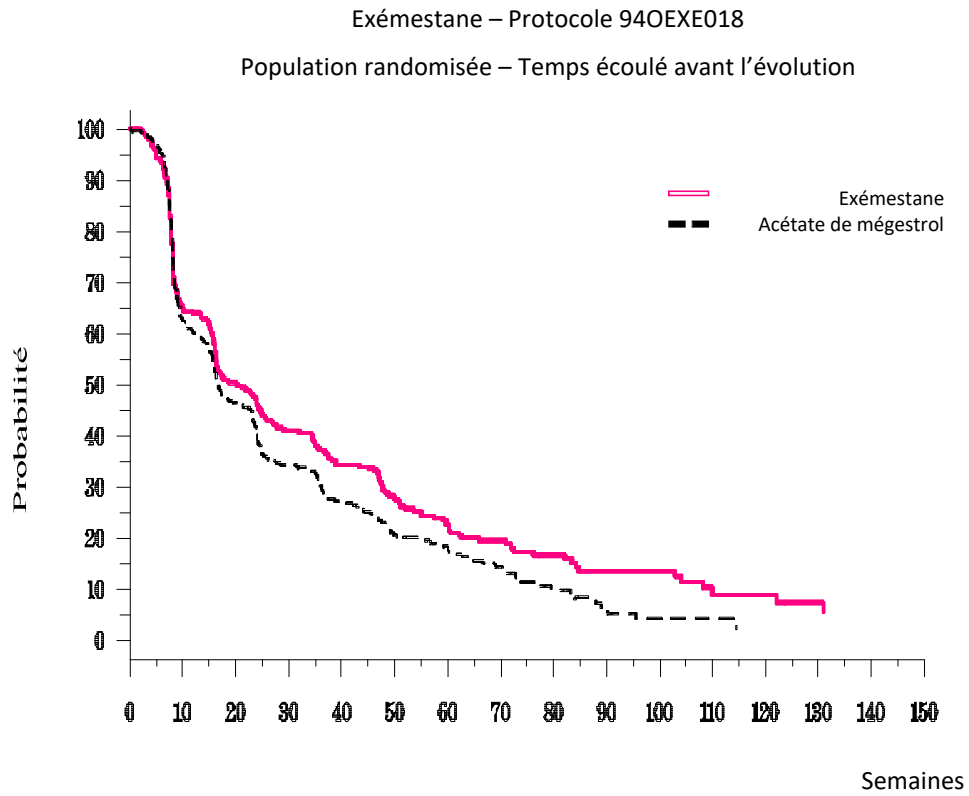
**Figure 3 : Durée de la réussite globale (réponses complète et partielle et stabilisation de la maladie ≥ 24 semaines) pendant l'essai de phase III portant sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé qui a évolué malgré un traitement antiestrogénique**



	Médiane – semaines (IC à 95 %)	Nombre de patientes affichant une EM/nombre total de patientes	Test logarithmique par rangs
<b>AROMASIN</b>	60,1 (50,7 - 72,0)	74/133	$p = 0,025$
<b>Acétate de mégestrol</b>	49,1 (45,4 - 61,0)	78/135	

**EM : évolution de la maladie**

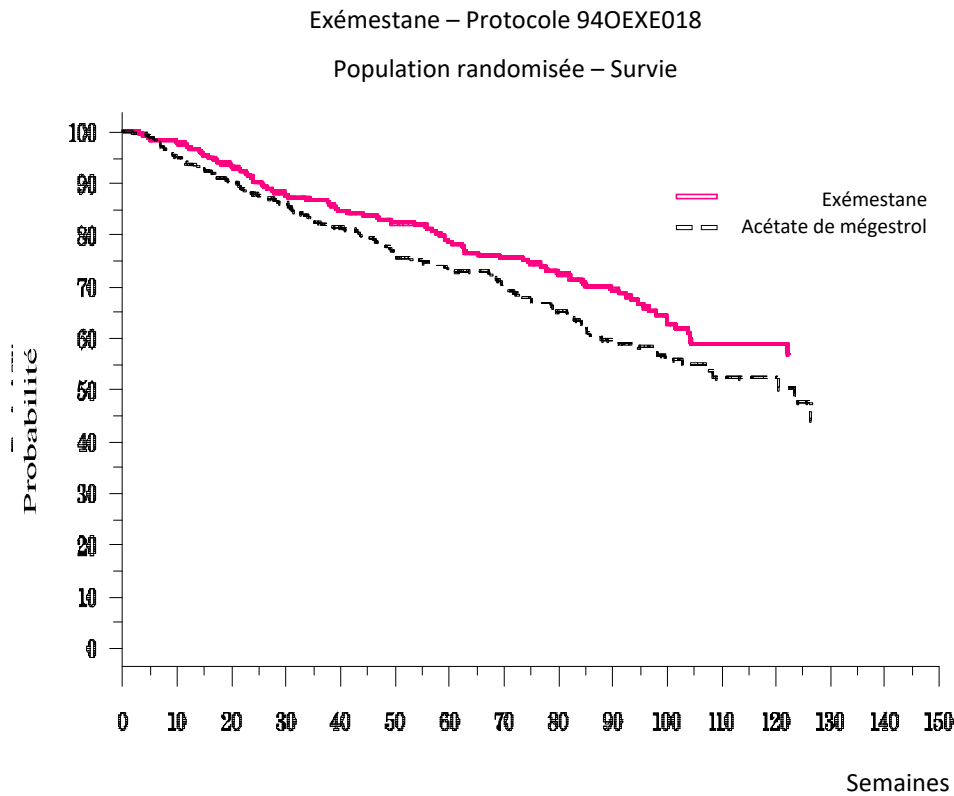
**Figure 4 : Temps écoulé avant l'évolution de la tumeur pendant un essai de phase III portant sur des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé qui a évolué malgré un traitement antiestrogénique**



	Médiane – semaines (IC à 95 %)	Nombre de patientes affichant une EM/nombre total	Test logarithmique par rangs
<b>AROMASIN</b>	20,3 (16,1 – 24,7)	270/366	$p = 0,037$
<b>Acétate de mégestrol</b>	16,6 (15,6 – 22,9)	305/403	

**EM : évolution de la maladie**

**Figure 5 : Survie globale pendant un essai de phase III portant sur des femmes ménopausées atteintes de cancer d'un sein avancé qui a évolué malgré un traitement antiestrogénique**



	Médiane – semaines (IC à 95 %)	Nombre de cas de mortalité/nombr e total de patientes	Test logarithmique par rangs
<b>AROMASIN</b>	n.a. (de 122,1 à n.a.)	100/366	<b>p = 0,039</b>
<b>Acétate de mégéstrol</b>	123,4 (de 99,6 à n.a.)	130/403	

**n.a. : non atteinte à 123 semaines**

Durant l'essai de phase III, on a examiné 3 facteurs pronostiques (antécédents de traitement antiestrogénique, antécédents de chimiothérapie et siège des métastases) ainsi que l'effet du traitement prévu au protocole, en tant que variables explicatives de l'issue, dans le cadre d'une analyse de régression de type Cox définie par le protocole. Les résultats indiquent que le traitement par AROMASIN constitue un prédicteur favorable du temps écoulé avant l'évolution de la tumeur (risque relatif de 0,84;  $p = 0,035$ ), du temps écoulé avant l'échec du traitement (risque relatif de 0,82;  $p = 0,023$ ) et de la survie globale (risque relatif de 0,77;  $p = 0,046$ ). Ces résultats indiquent une réduction approximative de 20 % (liée à l'emploi de l'exémestane) du risque d'évolution de la tumeur

et de mortalité, indépendamment de la réponse à un traitement antiestrogénique antérieur, de l'intensité d'une chimiothérapie antérieure ou de l'étendue des métastases viscérales ou autres.

Au début et tout au long de l'essai, on a évalué et analysé de manière prospective la douleur et d'autres signes et symptômes liés à la tumeur. On a observé une diminution de la douleur cancéreuse et des signes et symptômes liés à la tumeur chez une plus grande proportion de patientes ayant répondu à AROMASIN que chez celles qui répondaient à l'acétate de mégésterol (respectivement, 51,4 et 46,2 %, et 12,1 et 7,5 %).

On a aussi utilisé le questionnaire de l'OERTC sur la qualité de vie (QLQ-C30). Les 30 questions de ce questionnaire ont servi à créer 15 sous-échelles. Les résultats se sont révélés significativement meilleurs chez les patientes recevant AROMASIN que chez celles qui prenaient l'acétate de mégésterol en ce qui concerne l'état de santé global ( $p < 0,001$ ), 2 des 5 échelles fonctionnelles (physique, rôle;  $p < 0,001$ ) et 3 des 9 échelles de symptômes (fatigue, dyspnée et constipation;  $p = 0,001$ ). Les résultats se sont révélés significativement meilleurs chez les patientes recevant l'acétate de mégésterol que chez celles recevant AROMASIN pour une seule échelle fonctionnelle (émotionnelle;  $p = 0,01$ ) et une échelle de symptômes (perte d'appétit;  $p < 0,007$ ). On a observé une réduction de la douleur sur 2 échelles de symptômes dans les 2 groupes, mais l'amélioration était significativement plus grande chez les femmes qui recevaient l'acétate de mégésterol ( $p < 0,007$ ). Aucune autre différence significative n'a été remarquée sur les autres sous-échelles.

**b) Traitement des patientes dont la maladie a évolué malgré de multiples traitements hormonaux :**

**Tableau 14 – Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur le traitement du cancer du sein avancé chez les patientes dont la maladie a évolué malgré de multiples traitements hormonaux**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
---	Études de phase II (3 études)	Exémestane (à 25 mg/jour, par voie orale)	419	65 ans (38 à 88 ans)	Femmes

Les résultats de 3 essais de phase II appuient l'administration de 25 mg d'AROMASIN 1 fois par jour chez la patiente ménopausée dont le cancer du sein avancé a évolué malgré de multiples traitements hormonaux. En tout, 419 femmes ont participé à ces essais; les agents pris antérieurement comprenaient des antiestrogènes, l'acétate de mégésterol et des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase réversibles. L'âge médian des patientes était de 65 ans (min.-max. : 38-88 ans), et l'indice fonctionnel s'élevait à 1 ou 2 chez la plupart de ces femmes. Dans la majorité des cas (78,8 %), les tumeurs étaient porteuses de récepteurs d'estrogènes et/ou de progestérone. La présence de récepteurs hormonaux n'était pas établie chez environ 20,5 % des patientes, et leur absence était confirmée chez 0,7 % des patientes. La tumeur était mesurable chez près de 65 % des patientes. Le siège principal des tumeurs était respectivement le tissu osseux et les tissus mous chez 35,8 et 11,5 % des patientes. Plus de la moitié des patientes avaient des métastases viscérales.

L'administration unique quotidienne de 25 mg d'AROMASIN a entraîné une réponse objective chez 9 % des patientes et la stabilisation durable de la maladie (au moins 24 semaines) chez un pourcentage supplémentaire de 17,5 % d'entre elles. Chez les patientes dont la maladie a évolué malgré la prise de 25 mg/jour d'AROMASIN, le fait de porter la dose à 100 mg n'a eu aucun effet bénéfique.

On a mesuré et analysé de façon prospective les réponses subjectives quant à la douleur et aux autres signes et symptômes liés à la tumeur ainsi que les réponses fournies au questionnaire QLQ-C30 de l'OERTC. On a noté une amélioration des scores initiaux respectivement attribués à la douleur cancéreuse et aux autres signes et symptômes liés à la tumeur chez 28,6 et 30,6 % des patientes qui répondaient au traitement, et 22,9 et 9,6 % de celles chez qui la maladie s'était stabilisée de façon durable (au moins 24 semaines). Les scores tirés du questionnaire QLQ-C30 de l'OERTC après le traitement n'étaient pas significativement différents des scores initiaux.

## **15 MICROBIOLOGIE**

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale :**

La toxicité aiguë de l'exémestane a été caractérisée dans le cadre d'essais comportant l'administration par voie orale de doses uniques à la souris, au rat et au chien. La dose létale (DL<sub>50</sub>) d'exémestane pris par voie orale s'est révélée supérieure à 3000 mg/kg chez la souris et à 5000 mg/kg chez le rat. La DL<sub>50</sub> administrée par voie intrapéritonéale était d'environ 400 mg/kg chez la souris. Chez le rat mâle et la rate, la DL<sub>50</sub> administrée par voie intrapéritonéale était de 488 et 404 mg/kg, respectivement. Les signes cliniques observés pendant les essais menés chez les rongeurs comprenaient la sédation, la dyspnée, la démarche titubante, la prostration et les convulsions. Pris par voie orale à des doses uniques de 1000 mg/kg, l'exémestane n'a eu aucun effet notable chez le chien; toutefois, la prise de doses plus élevées a causé la mort de femelles, précédée de congestion et d'érosions digestives. L'emploi de telles doses a également occasionné des vomissements, de l'ataxie, des tremblements musculaires, de la sédation et des convulsions. Ces observations sont conformes à celles faites lors des essais de pharmacologie générale, durant lesquels on a noté des signes de stimulation du système nerveux central (SNC) chez le rat et la souris, et des convulsions chez la souris ayant reçu des doses d'au moins 800 mg/kg.

La toxicité à long terme de l'exémestane a été évaluée dans le cadre d'essais comportant l'administration répétée de ce produit à la souris, au rat et au chien.

On a mené une étude de toxicité de 13 semaines chez la souris, comportant l'administration de 30, 100, 350 et 1250 mg/kg/jour d'exémestane ajouté à la moulée, afin d'établir la gamme de doses en vue d'un futur test de carcinogénicité. On n'a observé ni mort ni manifestation clinique particulière, quelle que soit la dose administrée. Les organes les plus affectés étaient le foie, les reins et les organes reproducteurs. Les principales observations ont été les suivantes : dans le foie, hépatomégalie et hypertrophie hépatocytaire; dans les reins, hyperplasie tubulo-épithéliale; dans les organes reproducteurs, réduction du volume des vésicules séminales et de la prostate, absence de corps jaune et présence de follicules atrésiques associée à une hyperplasie minime du stroma ovarien et à une hypoplasie du stroma utérin.

On a mené une étude de toxicité de 4 semaines chez le rat, comportant l'administration de 30, 150, 750 et 3750 mg/kg/jour d'exémestane. À la plus forte dose, tous les animaux, mâles et femelles, sont morts au cours des 2 premières semaines. Après la prise de 750 mg/kg/jour, on a seulement observé des altérations mineures des paramètres biologiques et, à l'autopsie, des variations mineures du poids



de certains organes (augmentation de poids du foie et diminution du poids des surrénales et de la prostate). Ces observations ont conduit à la réalisation d'une autre étude chez le rat, comportant l'administration pendant 4 semaines de doses d'exémestane de 1000 et 2000 mg/kg/jour. On a remarqué un net effet lié à la dose quant à la mortalité ainsi qu'à l'atteinte du foie, des reins, des tissus lymphoïdes et des organes reproducteurs. Les principales observations sont les suivantes : dans le foie, augmentation des taux des enzymes hépatiques et hépatomégalie décelable à l'autopsie; dans les reins, nécrose de l'épithélium tubulaire du cortex; dans les organes reproducteurs, réduction de la spermatogenèse, réduction des sécrétions prostatique et séminale, de même que présence de kystes folliculaires dans les ovaires et d'épithélium sécréteur de mucine dans le vagin. Des rats ont reçu de l'exémestane par voie orale à raison de 30, 180 et 1080 mg/kg/jour pendant 26 semaines, et de 20, 50, 125 et 315 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Le principal organe cible était le foie. Au cours de l'étude de 6 mois, on a relevé des altérations hépatiques manifestes, surtout une vacuolisation et une hypertrophie et, à la dose de 1080 mg/kg/jour, une nécrose hépatocytaire en foyer. L'administration du produit pendant 1 an a entraîné des signes d'atteinte hépatique, notamment des altérations des paramètres biologiques, dont le temps de coagulation, les taux de protéines, d'ALAT et de phosphatases alcalines après la prise de 315 mg/kg/jour, et une hépatomégalie sans altération histologique après celle de doses d'au moins 125 mg/kg/jour. L'augmentation du taux de phosphatases alcalines a été attribuée à des lésions hépatiques. Le rein était un autre organe cible : la prise de 315 mg/kg/jour pendant 52 semaines a causé une néphropathie tubulaire chronique chez le rat. Cette altération en foyer, observée auparavant durant l'étude de 4 semaines, s'est révélée réversible. Durant l'étude de 26 semaines, une hyperplasie mucoïde de l'épithélium du vagin est survenue après la prise de toutes les doses, et s'étendait au col de l'utérus après celle de la dose maximale.

On a administré de l'exémestane pendant 4 semaines à des chiens à raison de 30, 90, 270 et 810 mg/kg/jour. Certaines observations liées au traitement ont été notées après la prise de toutes les doses. On n'a observé aucun effet toxique chez les chiens, quelle que soit la dose administrée durant cette étude. L'exémestane a été administré aux chiens des 2 sexes à raison de 30, 150 et 750 mg/kg/jour pendant 26 semaines et aux femelles seulement à raison de 30, 120 et 480 mg/kg/jour pendant 1 an (essai justifié par l'indication proposée). On a observé des signes de stimulation du SNC, y compris des tremblements et des convulsions sporadiques chez quelques femelles durant les premiers jours du traitement à raison de 750 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude de 26 semaines. Le principal organe cible était le foie, comme chez les rongeurs. Des altérations fonctionnelles sont apparues au bout de 6 mois et, après 1 an de traitement, elles s'accompagnaient de prolifération biliaire et d'hyperplasie épithéliale de la vésicule biliaire observables à l'examen histologique. Ces altérations ont toutes régressé au cours de la période de récupération de 6 semaines. Durant l'étude de 26 semaines, on a observé une hyperplasie des cellules de Leydig ainsi que des kystes et des follicules secondaires saillants dans les ovaires. On a également relevé une inhibition réversible des cycles estraux normaux. Après 1 an de traitement, la dose sans effet toxique chez le chien s'est établie à 30 mg/kg/jour pris par voie orale. Cette dose sans effet observable au bout de 1 an de traitement assurait une marge d'innocuité de 6 par rapport à celle obtenue chez l'humain à la dose standard de 25 mg/jour.

### **Cancérogénicité :**

Lors d'une étude de 2 ans sur la carcinogénicité, on n'a noté aucune tumeur liée au traitement chez la rate. Chez le rat, on a mis fin à l'étude après 92 semaines, en raison de cas de mortalité précoce secondaire à une néphropathie chronique. On n'a relevé aucun signe de carcinogénicité chez les rats mâles. À la plus forte dose évaluée durant cette étude (315 mg/kg/jour), l'ASC des concentrations plasmatiques de 0 à 24 heures a été 34 et 56 fois plus importante chez les rats mâles et femelles,

respectivement, que celle obtenue après l'administration de la dose recommandée à des femmes ménopausées.

Dans une étude d'une durée de 2 ans sur la carcinogénicité chez la souris, une augmentation de la fréquence des néoplasmes hépatiques a été observée chez les animaux des deux sexes après l'administration des doses intermédiaire et élevée d'exémestane (150 et 450 mg/kg/jour). Cette observation, faite chez la souris, mais non lors des études cliniques, serait reliée à l'activation des enzymes hépatiques microsomales. On a noté une hausse de la fréquence des adénomes tubulaires rénaux chez les mâles ayant reçu la plus forte dose (450 mg/kg/jour). Ce phénomène, qui serait propre à l'espèce et au sexe, est survenu après l'administration d'une dose ayant entraîné une exposition 63 fois plus importante que celle résultant de l'administration de la dose thérapeutique chez l'humain (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### **Génotoxicité :**

L'exémestane n'a pas eu d'effet mutagène sur *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* ou la lignée V79 de cellules de hamster. Les résultats du test de réparation de l'ADN mené sur des cultures primaires d'hépatocytes de rat et ceux de 2 essais in vivo, le test du micronoyau et le test d'aberration chromosomique portant sur les cellules de la moelle osseuse de souris, ont également été négatifs. Seul le test d'aberration chromosomique in vitro portant sur les lymphocytes humains sans activation métabolique a donné un résultat positif : toutefois, la réalisation du même test avec activation métabolique a produit un résultat négatif.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

On a mené une étude de fertilité chez des rates, comportant l'administration de 4, 20 et 100 mg/kg/jour d'exémestane. La dose sans effet observable sur la performance de reproduction et le développement des ratons s'est établie à 4 mg/kg/jour. L'emploi de doses plus fortes a entraîné une baisse du poids des mères, des complications à la mise bas, la prolongation de la gestation et des morts. L'emploi des 2 plus fortes doses a causé la baisse du poids des fœtus, l'augmentation de la fréquence de retard de l'ossification fœtale et la réduction de la taille des portées vivantes.

On a administré de l'exémestane à des rates à raison de 10, 50, 250 et 810 mg/kg/jour, du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation. L'emploi du composé jusqu'à concurrence de 810 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet tératogène. Chez les rates qu'on a laissé mettre bas, la gestation s'est prolongée à toutes les doses, entraînant des complications à la mise bas et de la mortalité chez certaines femelles. Cet effet sur la gestation et la mise bas était attendu, compte tenu de l'activité pharmacologique du composé. L'administration d'au moins 50 mg/kg/jour a entraîné une réduction du nombre de ratons vivants et de la taille des portées vivantes. La distribution suivant le sexe, la maturation sexuelle et la performance de reproduction des descendants n'ont pas été affectées.

Jusqu'à concurrence de 270 mg/kg/jour, l'emploi de l'exémestane n'est pas tératogène chez le lapin. En ce qui concerne la toxicité maternelle chez les lapines, la dose sans effet observable s'élève à 30 mg/kg/jour, car la prise de plus fortes doses cause une réduction du poids maternel et de la consommation d'aliments. L'administration de 270 mg/kg/jour s'est traduite par une réduction marquée du poids des fœtus et du nombre de fœtus vivants. La dose sans effet observable sur le développement embryofœtal s'est élevée à 90 mg/kg/jour.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **AROMASIN**<sup>MD</sup>

#### Comprimés d'exémestane

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AROMASIN** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **AROMASIN** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

AROMASIN doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié expérimenté dans l'emploi d'agents anticancéreux.

- L'emploi d'AROMASIN N'est PAS recommandé chez les patientes non ménopausées.
- L'emploi d'antiestrogènes, y compris AROMASIN, peut causer une perte osseuse. Les femmes qui sont atteintes d'ostéoporose (os friables) ou qui présentent un risque élevé d'ostéoporose doivent être suivies de près par leur médecin. Il peut être nécessaire de leur administrer un médicament pour prévenir ou traiter l'ostéoporose pendant la prise d'AROMASIN.

#### Pourquoi utilise-t-on AROMASIN?

AROMASIN est utilisé pour :

- le traitement adjuvant chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce qui ont déjà suivi un traitement par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans;
- le traitement du cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées qui ont déjà reçu un traitement par des antiestrogènes (le tamoxifène, par exemple).

#### Comment AROMASIN agit-il?

AROMASIN bloque l'action d'une enzyme appelée « aromatase ». Cette enzyme est nécessaire à la production des hormones sexuelles chez la femme (estrogènes), surtout chez la femme ménopausée. Par conséquent, AROMASIN réduit la quantité d'estrogènes dans le corps. C'est un effet important, parce que ces hormones peuvent stimuler la croissance de certains types de cellules dans le cancer du sein.

#### Traitement adjuvant

Par traitement *adjuvant*, on entend un traitement qui s'ajoute au traitement principal, comme c'est le cas dans le cancer du sein au stade précoce. En effet, après la chirurgie, un petit nombre de cellules cancéreuses peuvent persister dans l'organisme et continuer de se multiplier et de se répandre. Le traitement adjuvant vise à empêcher ou à retarder la multiplication et la dissémination de ces cellules.

#### Quels sont les ingrédients d'AROMASIN?

Ingrédient médicinal : exémestane

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, cire à base d'ester cétylique, crospovidone, hydroxypropylméthylcellulose, oxydes de fer, carbonate de magnésium, stéarate de magnésium,

mannitol, parahydroxybenzoate de méthyle, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol 6000, polysorbate 80, polyalcolool de vinyle, gomme-laque, silice, siméthicone, glycolate d'amidon sodique, saccharose, talc, dioxyde de titane.

**AROMASIN se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Comprimés : 25 mg

Les comprimés sont ronds, de couleur blanc cassé à gris pâle.

**N'utilisez pas AROMASIN dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à l'exémestane ou à un autre des ingrédients entrant dans la composition de ce produit.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AROMASIN, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'exémestane ou à n'importe lequel des ingrédients énumérés ci-dessus qui entrent dans la composition d'AROMASIN;
- vous avez encore vos règles, car AROMASIN doit être utilisé seulement chez les femmes ménopausées;
- vous êtes enceinte ou probablement enceinte, car AROMASIN peut être nocif pour le bébé à naître;
- vous allaitez, car on ne sait pas si AROMASIN passe dans le lait maternel;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie des reins;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie du foie;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie cardiovasculaire ou cardiaque, y compris l'une des affections suivantes : crise cardiaque, accident vasculaire cérébral ou tension artérielle non maîtrisée;
- votre taux de cholestérol est élevé ou l'a déjà été;
- vous avez reçu un diagnostic d'ostéoporose (fragilité des os) ou si vous avez déjà eu une fracture liée à l'ostéoporose, car AROMASIN peut causer une perte osseuse.

**Autres mises en garde**

- Si vous prenez AROMASIN et que votre médecin vous prescrit une hormonothérapie substitutive (HTS) ou des estrogènes, vous devriez en discuter avec lui. AROMASIN ne doit pas être administré avec des agents contenant des estrogènes, car ceux-ci risquent de nuire à l'efficacité d'AROMASIN.
- Le traitement par AROMASIN peut accroître le risque de certains effets secondaires, dont les suivants :
  - **Maladies cardiovasculaires**, dont la crise cardiaque, l'insuffisance cardiaque et la haute pression (hypertension);
  - **Hypercholestérolémie** (taux élevé de cholestérol sanguin). Votre professionnel de la santé surveillera votre taux de cholestérol pendant votre traitement par AROMASIN;

- **Ulcère gastrique.** Il se pourrait que votre médecin vous prescrive un médicament pour traiter cet effet secondaire;
- **Problèmes de peau graves.** Signalez immédiatement à votre professionnel de la santé toute réaction cutanée sévère apparue pendant que vous prenez AROMASIN. Il pourrait décider d'interrompre votre traitement par AROMASIN.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pourriez vous sentir somnolent, étourdi ou faible alors que vous prenez AROMASIN. Avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à AROMASIN. **Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec AROMASIN :**

#### *Passage du tamoxifène à AROMASIN*

- Si vous prenez à la fois du tamoxifène et de la warfarine et que votre médecin vous fait passer à un traitement par AROMASIN, il se pourrait que votre dose de warfarine doive être ajustée.

La prise d'AROMASIN en association avec un autre médicament peut nuire à l'efficacité de l'un et de l'autre. NE commencez PAS à prendre un nouveau médicament durant votre traitement sans en avoir d'abord parlé à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Comment AROMASIN s'administre-t-il?**

- Prenez AROMASIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez AROMASIN par la bouche, 1 fois par jour.
- AROMASIN doit être pris avec des aliments (après un repas).
- Essayez de prendre AROMASIN au même moment tous les jours.
- Votre médecin discutera avec vous de la durée de votre traitement par AROMASIN.

### **Dose habituelle**

La dose recommandée est de 25 mg (1 comprimé), 1 fois par jour.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'AROMASIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

Si vous oubliez de prendre une dose d'AROMASIN, prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, attendez qu'il soit temps de prendre la prochaine dose, puis continuez de prendre régulièrement votre médicament. NE prenez PAS 2 comprimés à la fois pour compenser la dose oubliée.

## **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AROMASIN?**

Lorsque vous prenez ou recevez AROMASIN, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Bouffées de chaleur
- Nausées
- Fatigue
- Étourdissements
- Douleurs osseuses et articulaires (arthralgie)
- Dépression
- Transpiration excessive
- Maux de tête
- Douleurs abdominales
- Insomnie
- Éruptions cutanées
- Augmentation de l'appétit
- Douleurs musculaires et articulaires
- Constipation
- Gain de poids
- Perte de cheveux
- Diarrhée
- Indigestion
- Taux de cholestérol élevé
- Douleur ou sensation de brûlure aux mains ou aux poignets (syndrome du canal carpien)
- Urticaire
- Démangeaisons
- Infections des voies urinaires
- Résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique (analyses sanguines)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Hypertension</b> (haute pression) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou oppression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, coloration bleuâtre des lèvres et de la peau, accélération du rythme cardiaque ou palpitations		√	
<b>Ostéoporose</b> (os minces, fragiles) : fractures osseuses, douleur, mal de dos qui s'aggrave en position debout ou pendant la marche		√	
<b>Œdème périphérique</b> (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains gonflées ou bouffies, sensation de lourdeur, de courbatures ou de raideur		√	
Saignements vaginaux		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Douleur à la poitrine associée à un essoufflement et à une sensation de plénitude et/ou de lourdeur		√	√
<b>Ulcère gastrique</b> : douleurs à l'estomac, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements pouvant précéder l'apparition de sang dans les selles ou les vomissements ou de selles noires		√	√
<b>Hypersensibilité</b> (y compris une réaction anaphylactique)		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Neuropathie</b> (lésions aux nerfs) : douleur, sensation de brûlure ou engourdissement		√	
<b>Atteinte des tendons, y compris tendinite</b> (inflammation d'un tendon) <b>et ténosynovite</b> (inflammation du tissu entourant le tendon) : douleur, enflure et sensibilité autour d'une articulation		√	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruptions cutanées, enflure, difficulté à respirer			√
<b>Hépatite</b> (inflammation du foie) : jaunissement de la peau ou des yeux, nausées, perte d'appétit, urine foncée		√	√
<b>Rupture d'un tendon</b> : la rupture s'accompagne d'une sensation de claquement ou de craquement; douleur sévère, enflure		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.



### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation**

- Conservez AROMASIN dans son emballage d'origine et rangez-le à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Évitez les endroits où la température pourrait dépasser 30 °C.
- Vérifiez la date d'expiration imprimée sur la boîte avant de prendre AROMASIN. Ne prenez pas ce produit après cette date. N'oubliez pas de rapporter tout médicament non utilisé à votre pharmacien.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur AROMASIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 25 novembre 2022.