

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Exémestane Devatis

Composition

Principes actifs

Exémestane (6-méthylèneandrosta-1,4-diène-3,17-dione).

Excipients

Mannitol, crospovidone, carboxyméthylamidon sodique (type A) (correspond à 0,1 mg de sodium), hypromellose, polysorbate 80, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium. Enrobage: hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 25 mg.

Indications/Possibilités d'emploi

Traitement adjuvant des femmes ménopausées avec cancer du sein invasif au stade précoce, qui présentent des récepteurs positifs aux estrogènes ou à la progestérone ou dont l'état des récepteurs est inconnu, après au minimum 2 ans de traitement initial adjuvant par le tamoxifène.

Traitement du cancer du sein avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après progression sous traitement par des antiestrogènes.

Exémestane Devatis est également indiqué à titre de traitement hormonal de troisième choix dans le cancer du sein avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après progression sous traitement par antiestrogènes, inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens ou progestatifs.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

La posologie recommandée d'Exémestane Devatis est de 1 comprimé pelliculé à 25 mg 1 fois par jour.

Durée du traitement

Le traitement par Exémestane Devatis sera poursuivi chez les patientes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce jusqu'à la fin d'un traitement hormonal adjuvant de 5 ans ou jusqu'à la réapparition d'une tumeur.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, le traitement par Exémestane Devatis sera poursuivi jusqu'à la progression manifeste de la tumeur.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique ou rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [CL_{CR}] 10-30 ml/min, voir aussi «Pharmacocinétique: Cinétique pour certains groupes de patients»). On ne dispose d'aucune expérience chez les patientes présentant une insuffisance rénale au stade terminal ($CL_{CR} < 10$ ml/min).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez la patiente âgée.

Enfants et adolescents

L'exémestane n'est pas destiné à une utilisation en pédiatrie.

Mode d'administration

Les comprimés pelliculés se prennent après un repas, chaque jour plus ou moins à la même heure.

Contre-indications

Exémestane Devatis est contre-indiqué chez

- la femme présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients;
- la femme présentant un équilibre hormonal de préménopause;
- la femme enceinte ou qui allaite.

Mises en garde et précautions

Avant le début du traitement, les taux de LH, de FSH et/ou d'estradiol doivent être déterminés chez les patientes dont le statut ménopausique semble douteux, afin de confirmer la ménopause.

L'exémestane ne doit pas être administré en même temps que d'autres médicaments contenant des estrogènes, car ceux-ci annuleraient l'effet pharmacologique de l'exémestane.

On ne dispose d'aucune expérience chez les patientes présentant une insuffisance rénale au stade terminal ($CL_{CR} < 10$ ml/min).

L'exémestane provoque une baisse marquée des estrogènes. Une diminution de la densité osseuse peut donc être attendue. Chez les femmes atteintes d'ostéoporose ou chez celles à risque d'ostéoporose, la densité osseuse (DMO, densité minérale osseuse) sera mesurée par densitométrie osseuse au début d'un traitement adjuvant par exémestane ainsi qu'à intervalles réguliers par la suite. Le cas échéant, une prévention ou un traitement de l'ostéoporose seront initiés et surveillés attentivement.

La DMO doit être déterminée avant de substituer un inhibiteur de l'aromatase à un traitement par le tamoxifène. Si la DMO est normale, il est recommandé d'effectuer une prophylaxie de l'ostéoporose par un apport alimentaire de calcium et de vitamine D ou par des produits de substitution. Chez les patients atteints d'ostéopénie, la DMO doit en outre être contrôlée à des intervalles de 1 à 2 ans; chez les patients atteints d'ostéoporose, il faut instaurer un traitement additionnel par des biphosphonates.

Une détermination routinière du taux de 25-hydroxyvitamine D devrait être envisagée avant le début d'un traitement par un inhibiteur de l'aromatase, car les carences sévères sont très répandues chez les femmes présentant un cancer du sein au stade précoce (EBC, early breast cancer). Les femmes présentant une carence en vitamine D devraient recevoir une supplémentation en vitamine D.

Un taux plus élevé d'infarctus du myocarde a été observé sous exémestane par rapport au tamoxifène dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce. À l'heure actuelle, on ne peut pas exclure qu'il s'agisse d'un résultat dû au hasard.

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

Interactions

Des études *in vitro* ont montré que l'exémestane est métabolisé par le CYP3A4 et par les aldocétoréductases et qu'il n'inhibe aucune des principales isoenzymes du cytochrome. Dans une étude d'interaction avec le kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4), aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'exémestane n'a été observé. Dans une étude d'interaction avec la rifampicine (un inducteur puissant du CYP3A4), une diminution significative de l'AUC et de la C_{max} de l'exémestane a été observée, sans influence sur l'effet de l'exémestane (baisse du taux d'estrogènes). C'est pourquoi aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Les préparations contenant des estrogènes peuvent annuler l'effet pharmacologique d'Exémestane Devatis.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique sur l'utilisation d'exémestane pendant la grossesse n'est disponible. Les études chez l'animal ont démontré des effets nuisibles sur le fœtus (voir «Données précliniques»). Exémestane Devatis est destiné uniquement au traitement de la femme ménopausée. C'est pourquoi il est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Allaitement

On ignore si l'exémestane passe dans le lait maternel. Exémestane Devatis ne doit pas être administré chez la femme qui allaite.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Un endormissement, une somnolence, une asthénie et des vertiges ont été rapportés en relation avec l'utilisation d'exémestane. Les patientes doivent être averties que leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser des machines ou conduire un véhicule peuvent être altérées.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes présentant un cancer du sein au stade précoce étaient des bouffées de chaleur (21.8%), des douleurs articulaires (17.6%) et une fatigue (16.3%). Chez les patientes présentant un cancer du sein avancé, sont apparus le plus fréquemment: une élévation des valeurs hépatiques (0.7-34.6%), des bouffées de chaleur (15.8-31.1%), des nausées (14.2-26.2%) et de la fatigue (9.5-24.4%). Dans les études, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était de 7.4% chez les patientes avec un cancer du sein au stade précoce et de 2.8% chez les patientes avec un cancer du sein avancé.

La plupart des effets indésirables sont imputables à la privation en estrogènes (par ex. bouffées de chaleur).

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante: «très fréquents» ($\geq 1/10$), «fréquents» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «occasionnels» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «rares» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$), «très rares» ($< 1/10'000$), «fréquence inconnue» (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: Leucopénie.

Fréquents: Thrombopénie.

Fréquence inconnue: numération des lymphocytes diminuée.

Affections du système immunitaire

Occasionnels: hypersensibilité*.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: appétit augmenté, appétit diminué, hypercholestérolémie.

Affections psychiatriques

Très fréquents: dépressions (6.2-13.3%), insomnie (10.5-12.9%).

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (9.5-13.6%), sensation vertigineuse (8.4-11.5%).

Fréquents: syndrome du canal carpien, paresthésie.

Occasionnels: neuropathie périphérique.

Rares: somnolence.

Affections cardiaques

Occasionnels: infarctus du myocarde.

Affections vasculaires

Très fréquents: bouffées de chaleur (15.8-31.1%).

Fréquents: hypertension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: dyspnée.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausée (8.9-26.2%), douleurs abdominales (6.2-10.3%).

Fréquents: vomissement, constipation, diarrhée, dyspepsie.

Occasionnels: ulcères à l'estomac.

Affections hépatobiliaires

Rares: hépatite, y compris hépatite cholestatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: sudation accrue (7.8-12%).

Fréquents: rash cutané, alopecie, urticaire*, prurit*.

Rares: pustulose exanthématique aiguë généralisée*.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquents: douleurs articulaires et musculosquelettiques (y compris arthralgie (4.8-17.6%) et, moins fréquemment, dorsalgies (4.6-10.5%), courbatures, ostéoarthrite, arthrite, myalgies et raideur articulaire).

Fréquents: fracture osseuse, ostéoporose.

Occasionnels: doigt à ressort*.

Rares: ténosynovite sténosante*.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents: saignement vaginal.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (9.5-24.4%), douleurs (1.3-16.4%).

Fréquents: œdèmes périphériques, asthénie.

Investigations

Très fréquents: augmentation des transaminases (1.1-32.3%), hyperbilirubinémie (1.7-12.8%), phosphatase alcaline sanguine augmentée (0.7-34.6%).

*Effets indésirables observés après la mise sur le marché

Description d'effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Un recul occasionnel des lymphocytes a été observé chez un peu moins de 20% des patientes présentant un cancer du sein avancé sous exémestane, surtout chez celles présentant une lymphopénie préexistante. La modification du nombre moyen de lymphocytes n'était cependant pas significative au cours du temps et aucune augmentation correspondante des infections virales n'a été observée. Cet effet n'a pas été observé chez les patientes présentant un cancer du sein au stade précoce.

Dans l'étude IES, la fréquence des événements cardiaques ischémiques était de 4.5% dans le bras exemestane et de 4.2% dans le bras tamoxifène. Aucune différence significative n'a été observée pour chacun des événements cardiovasculaires, y compris l'hypertension (9.9% contre 8.4%), l'infarctus du myocarde (0.6% contre 0.2%) et l'insuffisance cardiaque (1.1% contre 0.7%).

Dans l'étude IES, l'hypercholestérolémie était plus fréquente sous exemestane que sous tamoxifène (3.7% contre 2.1%).

Par rapport au tamoxifène, les ulcères à l'estomac étaient plus fréquents dans le bras de traitement par l'exémestane (0.7% contre <0.1%) dans l'étude IES. La grande majorité des patientes présentant des ulcères à l'estomac sous exemestane recevaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens en traitement associé et/ou avaient des antécédents d'ulcères.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

On ne dispose d'aucune expérience relative aux surdosages. Dans le cas d'un surdosage, la patiente devra faire l'objet d'un contrôle étroit, et, le cas échéant, bénéficier d'un traitement symptomatique. Dans le cadre d'études cliniques, des doses uniques, pouvant aller jusqu'à 1200 mg, correspondant à la prise simultanée de 48 comprimés, ont été administrées, sans qu'une toxicité importante ait été observée.

Propriétés/Effets

Code ATC

L02BG06

Mécanisme d'action/ Pharmacodynamique

L'exémestane (6-méthylèneandrosta-1,4-diène-3,17-dione), le principe actif d'Exémestane Devatis, est un inactivateur stéroïdien irréversible de l'aromatase et ressemble par sa structure au substrat naturel, l'androstènedione.

La privation en estrogènes représente un traitement hautement efficace et sélectif chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein hormono-dépendant. Chez les femmes ménopausées, la synthèse primaire des estrogènes a lieu dans les tissus périphériques. Les androgènes y sont transformés en estrogènes par l'enzyme aromatase.

L'action d'Exémestane Devatis repose sur une liaison irréversible au centre actif de l'aromatase, ce qui conduit à l'inactivation de l'aromatase. La preuve a été faite que les concentrations sériques d'estrogènes chez les femmes ménopausées baissent de manière significative dès 5 mg

d'exémestane, jusqu'à atteindre une suppression maximale de plus de 90% avec une dose journalière de 10 à 25 mg. Cet effet se maintient durant 5 à 7 jours environ. L'administration quotidienne de 25 mg a réduit l'activité totale de l'aromatase d'environ 98% chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein.

Exémestane Devatis n'exerce aucun effet progestatif ou estrogénique. Une légère activité androgénique vraisemblablement due au dérivé 17-hydroxy a été observée, principalement en cas de doses élevées (≥ 400 mg). Aucune inhibition de la synthèse des stéroïdes par la corticosurrénale n'a été observée. Il n'est donc pas nécessaire de substituer les glucocorticoïdes ou les minéralocorticoïdes.

Une légère augmentation indépendante de la dose des taux sériques de LH et de FSH est vraisemblablement le résultat d'un rétrocontrôle par l'hypophyse, qui, chez les femmes ménopausées, est stimulée par la baisse des taux estrogéniques et sécrète des gonadotrophines.

Efficacité clinique

Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce

Une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle (*Intergroup Exemestane Study [IES]*) a inclus 4724 femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein primaire (statut des récepteurs: positif pour les œstrogènes ou inconnu) après un traitement adjuvant sur 2-3 ans par tamoxifène. Elles ont été traitées par l'exémestane (25 mg/jour) ou par tamoxifène (20 ou 30 mg/jour) pendant 2-3 ans jusqu'à une durée totale du traitement hormonal de 5 ans.

Après une durée moyenne de traitement de 30 mois et une durée moyenne de suivi de 52 mois, il est apparu une amélioration significative de la durée de survie sans maladie (disease free survival, DFS), caractérisée par un rapport des risques (hazard ratio) de 0.76 (IC à 95% 0.67-0.88); $p=0.00015$. En termes de survie globale (overall survival, OS), on a pu observer un avantage numérique, mais statistiquement non significatif, de 222 contre 262 décès (hazard ratio 0.85 (IC à 95% 0.71-1.02); $p=0.07$). Après 87 mois, le hazard ratio était de 0.84 pour la DFS (IC à 95% 0.75-0.94); $p=0.002$ et, en termes d'OS, 373 décès contre 420 ont été observés (hazard ratio 0.89 (IC à 95% 0.77-1.02); $p=0.08972$). Après 119 mois, le hazard ratio pour la DFS était de 0.86 (IC à 95% 0.77-0.95); $p=0.00393$ et, en termes d'OS, 467 décès contre 510 ont été observés (hazard ratio 0.91 (IC à 95% 0.81-1.04); $p=0.15737$).

Les résultats d'une sous-étude portant sur les os ont montré une diminution de la densité osseuse (DMO) durant le traitement par l'exémestane. Dans l'étude principale, dont la durée médiane de suivi était de 119 mois pour l'ensemble des participants (0 à 163.94) et la durée médiane du traitement par l'exémestane était de 30 mois (0 à 40.41), une incidence des fractures osseuses a été rapportée chez 169 (7.3%) patients du groupe exémestane contre 122 (5.2%) patients du groupe tamoxifène ($p=0.004$).

Traitement du cancer du sein avancé

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée, randomisée, incluant 763 patientes ménopausées (dont 361 traitées par exémestane) présentant une progression d'un cancer du sein métastasé après un traitement préliminaire par le tamoxifène (à titre d'adjuvant ou à un stade avancé de la maladie), l'exémestane à raison de 25 mg/jour a été comparé à l'acétate de méggestrol à raison de 160 mg/jour. Le taux de réponse à l'exémestane était de 15.0% contre 12.4% pour l'acétate de méggestrol (non significatif). En ce qui concerne les variables dépendantes du temps, un allongement statistiquement significatif du temps de survie ($p=0.039$), du temps jusqu'à la progression (TTP = time to progression, 20.3 contre 16.6 semaines, $p=0.037$) et du temps jusqu'à l'échec thérapeutique (TTF = time to failure, 16.3 contre 15.7 semaines, $p=0.042$) a été observé dans le groupe exémestane par rapport au groupe acétate de méggestrol.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, l'absorption de l'exémestane est rapide et s'élève à au moins 42%. Il existe un effet de premier passage. Lors d'une dose unique postprandiale de 25 mg, les pics plasmatiques moyens de 18 ng/ml sont atteints dans les 2 heures après l'administration. En cas de prise simultanée d'un repas riche en lipides, l'absorption s'intensifie et les concentrations plasmatiques peuvent augmenter de 40%.

Distribution

L'exémestane possède un grand volume de distribution et est largement distribué dans les tissus périphériques. La liaison aux protéines plasmatiques s'élève à 90% environ (liaison hydrophobe) et la fraction liée ne dépend pas de la concentration totale. La distribution d'exémestane et de ses métabolites dans les cellules sanguines est négligeable.

Métabolisme

La clairance hépatique de l'exémestane est élevée. La biotransformation a lieu par oxydation du groupe méthylène en position 6 de la structure de base des stéroïdes par l'isoenzyme CYP3A4 et/ou par réduction du groupe 17-céto par les aldocétoréductases.

Par la suite, de nombreux métabolites secondaires se forment, chacun d'eux constituant une petite partie de la dose totale. L'activité des métabolites sur l'inhibition de l'activité de l'aromatase est soit nulle, soit plus faible que celle de la substance mère.

Élimination

Après avoir atteint les pics plasmatiques, les taux plasmatiques d'exémestane chutent de façon pluri-exponentielle, avec une demi-vie plasmatique terminale d'environ 24 heures. Les métabolites sont éliminés à proportions égales dans les selles (42.1%) et l'urine (42.2%). Après administration orale d'une dose unique d'exémestane radiomarqué, il est apparu que l'élimination des produits de

dégradation du médicament était presque complète au bout d'une semaine. Moins de 1% de la dose est éliminé dans l'urine sous forme inchangée.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique est proportionnelle à la dose. Après une prise quotidienne répétée de 25 mg, les concentrations plasmatiques de médicament sous forme inchangée étaient légèrement inférieures à celles suivant une dose unique.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

La pharmacocinétique de l'exémestane a été étudiée chez des patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée à sévère. Après la prise d'exémestane, l'exposition systémique chez les patientes présentant une insuffisance hépatique était 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les volontaires sains. Toutefois, il faut s'attendre à ce que les conséquences thérapeutiques liées à ces différences observées soient minimales, comme pour l'insuffisance rénale.

Troubles de la fonction rénale

La pharmacocinétique de l'exémestane a été étudiée chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (CL_{CR} 10-30 ml/min). On a constaté chez ces patientes que l'exposition systémique à l'exémestane après une dose unique d'exémestane était environ deux fois plus élevée que celle observée chez les volontaires sains. Une adaptation posologique ne semble pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale, car une bonne tolérance chez l'être humain a été observée avec des doses pouvant aller jusqu'à 8 fois la dose recommandée.

Patients âgés

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

Données précliniques

Génotoxicité

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

Carcinogénicité

Aucune tumeur en relation avec le traitement n'a été observée lors d'une étude sur la cancérogénicité menée pendant 2 ans chez le rat femelle. L'étude a été interrompue chez le rat mâle à la semaine 92 à la suite de décès précoces liés à une néphropathie chronique. Une augmentation de l'incidence des néoplasmes hépatiques a été observée lors d'une étude sur la cancérogénicité

menée pendant 2 ans chez la souris des deux sexes à des doses moyennes et élevées (150 et 450 mg/kg/jour). Cette observation pourrait être en relation avec une induction des enzymes hépatiques microsomiales. Cet effet a été observé uniquement chez la souris et non dans les études cliniques. Une augmentation de l'incidence des adénomes tubulaires du rein a été observée chez la souris mâle à des doses élevées (450 mg/kg/jour). Cette modification est spécifique à l'espèce et au sexe et a été observée à une exposition 63 fois supérieure à l'exposition thérapeutique chez l'être humain. Aucun des effets mentionnés n'a de pertinence clinique lors du traitement de patientes par l'exémestane.

Toxicité sur la reproduction

Dans des études de reproduction chez des rats et des lapins, l'exémestane était embryotoxique, fœtotoxique et abortif. Lors de l'utilisation d'exémestane chez des rats, de 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 15^e ou 20^e jour de gestation, avec reprise pour les 21 jours d'allaitement, une augmentation du poids du placenta a été constatée à partir d'une dose de 4 mg/kg/jour. Des doses à partir de 20 mg/kg/jour ont également eu pour effet une augmentation de la résorption, une diminution du nombre de fœtus vivants, une réduction du poids fœtal, un retard de l'ossification, un allongement de la durée de gestation ainsi qu'une mise bas anormale ou difficile. L'utilisation d'exémestane chez le lapin pendant l'organogenèse à une dose de 90 mg/kg/jour a entraîné une réduction du poids du placenta. À une dose de 270 mg/kg/jour et en présence d'une toxicité maternelle, des avortements spontanés, une augmentation de la résorption et une réduction du poids fœtal ont également été constatés. L'utilisation d'exémestane chez des rates ou des lapines gestantes pendant l'organogenèse, à une dose de 810 et 270 mg/kg/jour respectivement, n'a pas entraîné de malformations.

Remarques particulières

Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

65909 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 25 mg: 30 et 100 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Janvier 2023.