

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup>**Mylan-Exemestane**

Comprimés d'exémestane

25 mg

Norme reconnue

Inactivateur de l'aromatase; antinéoplasique

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke (Ontario)  
M8Z 2S6

Date de préparation :  
Le 20 mai 2014

**N° de contrôle de la présentation : 174172**

**Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	19
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	35
TOXICOLOGIE .....	38
RÉFÉRENCES .....	42
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>46</b>

## Mylan-Exemestane

(exémestane)

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 25 mg	Hydroxyanisole butylé, hydroxytoluène butylé, dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, alcool éthylique, hypromellose, lactose monohydraté, magnésium de carbonate, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, bicarbonate de sodium, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique, sucrose, dioxyde de titane, et triacétine.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Mylan-Exemestane (exémestane) est indiqué pour le traitement adjuvant séquentiel du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs d'œstrogènes, 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 l'exémestane, 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 la PARTIE II, à la rubrique ESSAIS CLINIQUES).

Mylan-Exemestane (exémestane) est également indiqué dans le traitement hormonal du cancer du sein avancé chez la femme naturellement ou artificiellement ménopausée et dont la maladie a évolué malgré un traitement antiœstrogénique.

#### CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés Mylan-Exemestane (exémestane) sont contre-indiqués en présence d'hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un de ses excipients.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Mises en garde et précautions importantes**

Les comprimés d'exémestane doivent être administrés 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 la rubrique Généralités ci-après).
- Ostéoporose (voir la rubrique Appareil locomoteur ci-après).

### **Généralités :**

Les comprimés d'exémestane ne doivent pas être administrés aux femmes dont le bilan endocrinien indique qu'elles ne sont pas ménopausées, car leur efficacité et leur innocuité n'ont pas été établies chez ces patientes. Ils ne doivent pas être administrés avec des agents contenant des œstrogènes, car ceux-ci risquent de gêner leur effet médicamenteux.

### ***Interactions médicamenteuses***

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.

### ***Effets sur la coagulation***

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).

### **Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité :**

Lors d'une étude sur la carcinogénicité chez le rat, des doses de 30, 100 et 315 mg/kg/jour d'exémestane ont été administrées par gavage pendant 92 semaines et 104 semaines aux mâles et aux femelles, respectivement. Aucun signe d'activité cancérogène n'a été observé chez les femelles. Le volet de l'étude chez les mâles, ayant pris fin prématurément après 92 semaines, n'a pas été concluant.

Lors d'une étude d'une durée de 2 ans sur la carcinogénicité, où des doses de 50, 150 et 450 mg/kg/jour d'exémestane ont été administrées à des souris, la dose la plus élevée s'est associée à une fréquence accrue d'adénomes hépatocellulaires et d'hépatomes chez les animaux des deux sexes. On a également noté une fréquence accrue d'adénomes tubulaires rénaux chez les mâles ayant reçu la plus forte dose. Chez les souris mâles et femelles qui avaient reçu la dose la plus élevée, les concentrations plasmatiques étaient telles que l'ASC était environ 34 et 75 fois plus grande que celle résultant de l'administration de la dose thérapeutique chez les femmes ménopausées. Comme les doses évaluées chez les souris n'ont pas permis de déterminer la dose maximale tolérée, on ne connaît pas les effets néoplasiques du médicament sur les organes autres que le foie et les reins (voir la rubrique **TOXICOLOGIE : Carcinogénicité**).

### **Système cardiovasculaire :**

L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris l'exémestane, 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'ostéoformation que de ceux de la résorption osseuse (phosphatase alcaline osseuse (BAP), propeptide N-terminal du procollagène de type 1 [P1NP] sérique, ostéocalcine sérique; télopeptide C-terminal du collagène de type I [CTX-I] sérique et urinaire, et télopeptide N-terminal du collagène de type 1 [NTX-I] urinaire).

### **Appareil digestif**

L'emploi de comprimés d'exémestane 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.

### **Hématologie**

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 l'exémestane 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 lymphocytopenie 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.

### **Fonction hépatique/biliaire/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 gammaglutamyl-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 gammaglutamyl-transférase a augmenté en l'absence de métastases hépatiques avérées chez 2,7 % et 1,8 % des patientes qui recevaient respectivement l'exémestane et l'acétate de mégestrol. De plus, dans les études de pharmacovigilance, l'élévation des taux sériques d'ASAT, d'ALAT, de phosphatases 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

### **Appareil locomoteur :**

L'emploi d'antiœstrogènes, y compris l'exémestane, 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 grave 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**

DMO	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 l'exémestane, 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 exémestane, que de patientes sous tamoxifène (1,3 % vs 0,3 % de l'ensemble des patientes traitées).

### **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 027 ayant reçu respectivement l'exémestane et le placebo.

### **Peau**

Des cas de réactions cutanées graves, comme l'érythème polymorphe et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été associés à l'administration l'exémestane. 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 l'exémestane chez les patientes qui présentent des réactions cutanées graves.

## **Populations particulières :**

### **Femmes enceintes**

Les comprimés d'exémestane peuvent nuire au fœtus si on les administre à la femme enceinte. Administré à des rates gravidas 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 et l'allongement de la gestation. 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.

L'administration des doses mentionnées ci-dessus s'est également traduite par 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 à des rates gravidas 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) pendant l'organogenèse (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 la rubrique **TOXICOLOGIE : Reproduction et tératologie**).

### **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; grave, classe C de Child Pugh) que chez les volontaires sains. 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* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **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 grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) que chez les volontaires sains. 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* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

### **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 des comprimés d'exémestane doit cesser d'allaiter.

**Enfants :**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés d'exémestane n'ont pas été établies chez l'enfant.

**Personnes âgées :**

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 la rubrique **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

**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.

**EFFETS INDÉSIRABLES****Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce****Aperçu des effets indésirables du médicament :**

On a évalué la tolérabilité des comprimés d'exémestane chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce dans le cadre de 2 études comparatives bien conçues : l'étude IES (*Intergroup Exemestane Study 031*) (voir la rubrique **ESSAIS 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 l'exémestane ou le tamoxifène, respectivement, dans l'étude IES, et de 23,9 mois pour les patientes qui avaient reçu l'exémestane 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 l'exémestane et de 39,1 mois pour le tamoxifène. Au moment de la plus récente analyse, elle était passée à 53,6 mois pour l'exémestane 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, l'exémestane a été bien toléré, et les effets indésirables ont été légers ou modérés. Dans l'étude IES, 7,4 % des patientes sous exémestane 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 (exémestane 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 exemestane et tamoxifène; dans le groupe exemestane, 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.

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques :

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	
	Exémestane 25 mg/jour (n = 2249)	Tamoxifène 20 mg/jour <sup>2</sup> (n = 2279)
<b>Troubles digestifs</b>		
Nausée <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>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou 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 souscutanés</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

<sup>1</sup> D'après la classification CTC

<sup>2</sup> 75 patientes ont reçu 30 mg/jour de tamoxifène

<sup>3</sup> 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 exemestane 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 exemestane contre 2,1 % dans le groupe tamoxifène.

Dans l'étude IES, l'exémestane 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 %).

L'exémestane a été associé à une fréquence significativement plus élevée d'ulcère gastrique, par comparaison au tamoxifène (0,7 % vs < 0,1 %). La diarrhée s'est aussi révélée plus fréquente dans le groupe exemestane (4,2 % vs 2,2 %). Toutefois, dans le groupe exemestane, 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 exemestane (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 l'exémestane 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	
	Exémestane 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

Système ou appareil et effet indésirable selon MedDRA	% des patientes	
	Exémestane 25 mg/jour (n = 73)	Placebo (n = 73)
<b>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs</b>	28,8	28,8
Arthralgie	8,2	6,9
Douleur dans un membre	5,5	4,1
Myalgie	5,5	5,5
Tendinite		
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	9,6	9,6
Céphalées	6,9	4,1
<b>Troubles psychiatriques</b>	13,7	15,1
Insomnie		
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		
Dermatite	15,1	4,1
	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 l'exémestane 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:**

#### **Aperçu des effets indésirables du médicament :**

En tout, 1058 patientes n'ayant pas répondu à un traitement par le tamoxifène ont reçu l'exémestane en comprimés à 25 mg 1 fois par jour durant le programme d'essais cliniques. En général, l'exémestane a été bien toléré, et les effets indésirables ont été légers ou modérés. Un seul cas de mortalité a été éventuellement lié à l'emploi d'exémestane : 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 l'exémestane 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 %).

#### **Effets indésirables survenus durant les essais cliniques**

Durant l'essai de phase III, 358 patientes ont été traitées par l'exémestane et 400, par l'acétate de

mégestrol. Les abandons motivés par des effets indésirables ont été moins nombreux chez les femmes qui recevaient l'exémestane plutôt que l'acétate de mégestrol (1,7 % et 5 % respectivement). Les effets indésirables signalés au cours de cet essai et considérés comme liés au traitement par l'exémestane 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 mégestrol 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 l'exémestane ou l'acétate de mégestrol.

**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	Exémestane 25 mg 1 f.p.j. (n = 358)	Acétate demégestrol 40 mg 4 f.p.j. (n = 400)
<b>Tous les effets confondus</b>	79,3	80
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Transpiration accrue	6,1	9,0
<b>Troubles généraux ou réaction au point d'administration</b>		
Fatigue	21,8	29,3
Douleur	13,4	5,5
Symptômes de type grippal	5,9	5,3
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension artérielle	4,7	5,8
Bouffées	13,4	5,5
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	12,8	8,8
Insomnie	10,9	9,0
Anxiété	10,1	10,8
Étourdissements	8,1	5,8
Céphalées	8,1	6,5
<b>Troubles digestifs</b>		
Nausées	18,4	11,5
Vomissements	7,3	3,8
Douleurs abdominales	6,1	10,5
Anorexie	6,1	4,8
Constipation	4,7	8,0
Diarrhée	3,6	5,0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Augmentation de l'appétit	2,8	5,8
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Dyspnée	9,8	15,0
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 de l'exémestane 1 f.p.j. comprennent : douleur au siège de la tumeur (8 %), oedème 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, oedème périphérique, dorsalgie, dyspepsie, paresthésie, bronchite, éruption cutanée, douleur thoracique, oedème, hypertension artérielle, infection des voies respiratoires supérieures, prurit, infection des voies urinaires, fracture pathologique, alopécie, oedème des jambes, sinusite, douleur osseuse, infection, pharyngite, rhinite, hypoesthésie, confusion et lymphoedème.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**

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 l'exémestane.

**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 graves, comme l'érythème polymorphe et la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ainsi que des cas d'urticaire et de prurit ont aussi été associés à l'exémestane.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses**

D'après les résultats d'études *in vitro*, l'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 œstrogènes 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.

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire :**

On n'a observé aucune variation pertinente sur le plan clinique des résultats des épreuves de laboratoire.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

### **Posologie recommandée et réglage posologique :**

La posologie recommandée des comprimés Mylan-Exemestane employés 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 de Mylan-Exemestane 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 Mylan-Exémestane 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.

## **SURDOSAGE**

**Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicaments, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional..**

Divers essais cliniques ont comporté l'administration d'une dose unique de comprimés d'exémestane atteignant 800 mg à des femmes volontaires saines et de doses quotidiennes atteignant 600 mg pendant 12 semaines à des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé. Le médicament a été bien toléré à ces doses. 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>).

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **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'œstrogènes chez la patiente atteinte d'un cancer du sein hormonosensible ait un effet antitumoral. L'enzyme clé de la conversion des androgènes en œstrogènes chez les femmes, ménopausées ou non, est l'aromatase. L'ovaire est la principale source d'œstrogènes (essentiellement d'estradiol) avant la ménopause, mais après celle-ci, les œstrogènes circulants proviennent surtout de la conversion, par l'aromatase, des androgènes surrénaliens et ovariens (surtout l'androstènedione) en œstrogènes (essentiellement l'estrone) dans les tissus périphériques. Cette conversion a lieu surtout dans les tissus adipeux, mais aussi dans le foie, les muscles, les follicules pileux et les tissus mammaires. La suppression de la synthèse des œstrogènes, 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 puissant de l'aromatase, qui cause la suppression de la synthèse des œstrogènes et l'inhibition de l'aromatase périphérique. Il s'agit d'un inhibiteur

stéroïdien de type I, irréversible et structurellement apparenté à son substrat naturel, l'androstènedione. L'exémestane est un inactivateur compétitif spécifique de l'aromatase placentaire humaine, qui s'est révélé plus puissant *in vitro* qu'un autre inhibiteur irréversible de l'aromatase, le formestane, et qu'un inhibiteur réversible, l'aminoglutéthimide.

Des études *in vivo* portant sur l'inactivation de l'aromatase indiquent qu'administré par voie orale, l'exémestane est plusieurs fois plus puissant que le formestane. Il se comporte comme un faux substrat de l'aromatase et est transformé en une substance intermédiaire qui inactive cette enzyme en se fixant de façon irréversible à son site actif. Cette forme d'inactivation est également appelée *inhibition-suicide*. La synthèse *de novo* de l'aromatase est nécessaire au rétablissement de l'activité enzymatique. L'exémestane entraîne une baisse significative du taux d'œstrogènes 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.

### **Pharmacocinétique :**

#### **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 œstrogènes, 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.

#### **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.

#### **Biotransformation et excrétion :**

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. 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. 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 P450 (y 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.

### **Populations particulières et états pathologiques :**

#### **Personnes âgées :**

Alors que les essais cliniques visaient des femmes ayant jusqu'à 99 ans (voir la rubrique **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 sains à jeun (âge moyen : 32 ans; min.-max. : 19-51 ans) et des femmes ménopausées saines 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.

#### **Race :**

L'influence de la race sur la pharmacocinétique de l'exémestane n'a fait l'objet d'aucune évaluation systématique.

#### **Insuffisance hépatique :**

On a étudié la pharmacocinétique de l'exémestane chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. 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 sains. 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 la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### **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 grave (clairance de la créatinine inférieure à  $30$  mL/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) que chez des volontaires sains. 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 la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Enfants**

La pharmacocinétique de l'exémestane n'a pas été établie chez l'enfant.

**STABILITÉ ET CONSERVATION**

Garder à une température située entre 15 et 30 °C.

**DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

**PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Mylan-Exemestane est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe, portant l'inscription gravée « X » sur une face et « M » sur l'autre face. Chaque comprimé renferme 25 mg d'exémestane. Mylan-Exemestane est offert en :

Flacons de PEHD de 30 comprimés munis d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants : 25 mg.

Flacons de PEHD de 100 comprimés avec fermeture en plastique : 25 mg

Plaquettes alvéolées Amber Aclar-PVC/Al dans une boîte en carton de 30 comprimés : 25 mg.

**Composition**

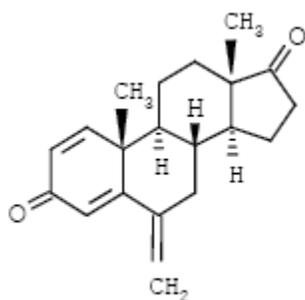
Les comprimés Mylan-Exemestane pour administration par voie orale renferment 25 mg d'exémestane. Chaque comprimé Mylan-Exemestane contient les ingrédients inactifs suivants : hydroxyanisole butylé, hydroxytoluène butylé, dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, alcool éthylique, hypromellose, lactose monohydraté, magnésium de carbonate, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, bicarbonate de sodium, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique, sucrose, dioxyde de titane, et triacétine.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

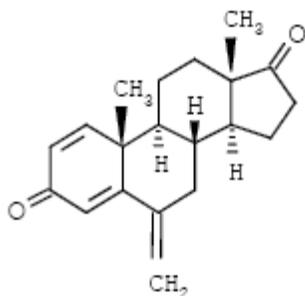
Dénomination commune : exemestane



hydèneandrosta-1,4-diène-3,17-dione

402

g/mol



**Description :**

Poudre cristalline blanche à blanc

**Solubilité :**

Librement soluble dans le N,N-diméthylformamide et le chlorure de méthylène, soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'alcool, et pratiquement insoluble dans l'eau

## ESSAIS CLINIQUES

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

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 de l'exémestane 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 l'exémestane 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 4 724 patientes au total, qui ont été réparties de manière aléatoire afin de recevoir des comprimés d'exémestane à raison de 25 mg, 1 f.p.j. (n = 2 352) ou de poursuivre le traitement par le tamoxifène, à la dose qu'elles prenaient 1 f.p.j. avant la répartition aléatoire (n = 2 372). Le tableau 5 présente les données démographiques et les caractéristiques initiales des patientes.

**Tableau 5. 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	Exémestane (n = 2 352)	Tamoxifène (n = 2 372)
<b>Âge (ans) :</b> Âge médian (min.-max.)	63 (38 – 96)	63 (31 – 90)
<b>Atteinte ganglionnaire, n (%) :</b> Sans atteinte ganglionnaire Avec atteinte ganglionnaire 1-3 ganglions touchés 4-9 ganglions touchés > 9 ganglions touchés Non signalé Inconnue ou manquante	1217(51,7) 1053(44,8) 722(30,7) 241(10,2) 87 (3,7) 3 (0,1) 82 (3,5)	1230(51,9) 1045(44,1) 709(29,9) 245(10,3) 85 (3,6) 6 (0,3) 97 (4,1)
<b>Type histologique, n (%) :</b> Canalaire infiltrant Lobulaire infiltrant Autre Inconnu ou manquant	1777(75,6) 341(14,5) 231 (9,8) 3 (0,1)	1830(77,2) 321(13,5) 214 (9,0) 9 (0,3)
<b>État des récepteurs*, n (%) :</b> RE+ et RP+ RE+ et RP- ou état inconnu RE état inconnu et RP+**/état inconnu RE- et RP+ RE- et RP- /état inconnu (aucun positif) Manquant	1341(57,0) 682(29,0) 270(11,5) 6 (0,3) 51 (2,2) 2 (0,1)	1328(56,0) 693(29,2) 281(11,9) 8 (0,3) 58 (2,4) 4 (0,2)
<b>Volume tumoral, n (%) :</b> ≤ 0,5 cm > 0,5 – 1,0 cm > 1,0 – 2 cm > 2,0 – 5,0 cm > 5,0 cm Non signalé	57 (2,4) 315(13,4) 1032(43,9) 832(35,4) 63 (2,7) 53 (2,3)	46 (1,9) 302(12,7) 1033(43,5) 884(37,3) 59 (2,5) 48 (2,0)
<b>Grade histologique, n (%) :</b> G1 G2 G3 G4 GX Inconnu/non évalué /non signalé	396(16,8) 978(41,6) 454(19,3) 23 (1,0) 56 (2,4) 441(18,8)	393(16,6) 1009(42,5) 427(18,0) 19 (0,8) 47 (2,0) 472(19,9)
<b>Type de chirurgie, n (%) :</b> Mastectomie Chirurgie mammaire conservatrice Inconnu ou manquant	1231(52,3) 1117(47,5) 4 (0,2)	1243(52,4) 1123(47,3) 6 (0,3)
<b>Radiothérapie mammaire, n (%) :</b> Oui Non Non signalée	1524(64,8) 824(35,5) 4 (0,2)	1522(64,2) 845(35,6) 5 (0,2)
<b>Traitement antérieur, n (%) :</b> Chimiothérapie Hormonothérapie substitutive Bisphosphonates	774(32,9) 565(24,0) 43 (1,8)	768(32,4) 559(23,6) 36 (1,5)

Paramètre	Exémestane (n = 2352)	Tamoxifène (n = 2372)
<b>Durée du traitement par le tamoxifène au moment de la répartition aléatoire (mois) :</b> Médiane (min.-max.)	28,5 (15,8 – 52,2)	28,4 (15,6 – 63,0)
<b>Dose de tamoxifène, n (%) :</b>		
20 mg	2271(96,6)	2290(96,5)
30 mg	78 (3,3)	75 (3,2)
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'œstrogènes 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 exémestane et 306 dans le groupe tamoxifène (tableau 6). 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 6. Manifestations figurant parmi les principaux paramètres d'évaluation (population en intention de traiter) d'après l'analyse principale**

Manifestation	Premières manifestations n (%)	
	Exémestane (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>	213(9,1)	306(12,9)

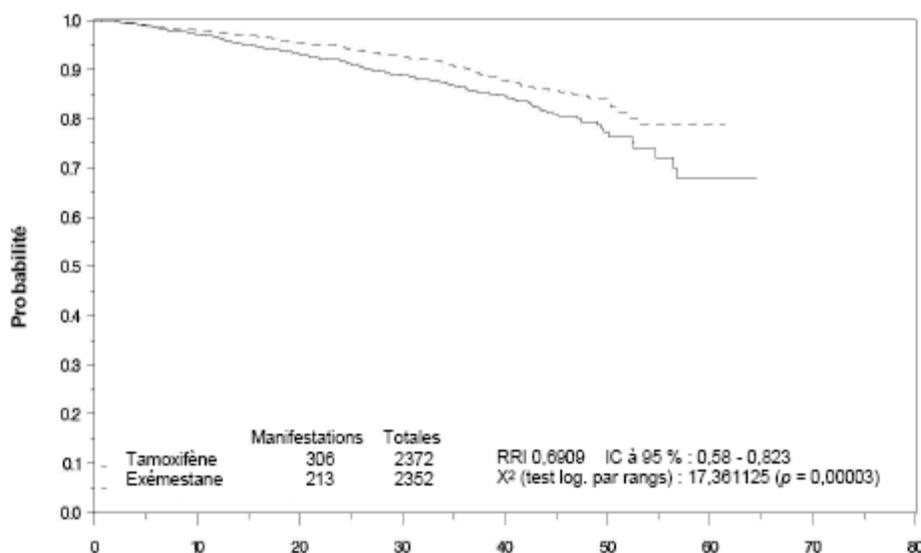
Les résultats de l'analyse principale sont présentés au tableau 7. Dans le groupe exémestane, le rapport non corrigé des risques instantanés s'établissait à 0,69 (valeur de  $p$  nominale = 0,00003; limite de surveillance  $p = 0,004$ ) par comparaison avec le groupe tamoxifène, ce qui correspondait 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 exémestane et tamoxifène, respectivement.

**Tableau 7. 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 p (test logarithmique par rangs)
Survie sans maladie	Total des patientes	0,69 (0,58-0,82)	0,00003
	Patientes avec RE+	0,65 (0,53-0,79)	0,00001
Survie sans cancer du sein*	Total des patientes	0,65 (0,54-0,79)	< 0,00001
	Patientes avec RE+	0,58 (0,47-0,73)	< 0,00001
Délai avant la survenue d'un cancer dans l'autre sein	Total des patientes	0,32 (0,15-0,72)	0,003
	Patientes avec RE+	0,22 (0,08-0,57)	0,0007
Survie sans récurrence à distance	Total des patientes	0,70 (0,56-0,86)	0,0008
	Patientes avec RE+	0,65 (0,51-0,83)	0,0005
Survie globale	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	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
Tamoxifène	2372 (65)	2243 (90)	1931 (77)	1303 (41)	419 (27)	94 (6)	8 (0)	0 (0)	0	0	0	
Exémestane	2352 (48)	2219 (51)	1961 (52)	1336 (43)	418 (14)	96 (5)	10 (0)	0 (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,  $\leq 3$  ganglions touchés ou  $> 3$  ganglions touchés], chimiothérapie ou hormonothérapie substitutive antérieure).

## Résultats relatifs à l'efficacité fournis par l'analyse la plus récente

Lors de la plus récente analyse, 807 manifestations avaient été signalées, 354 dans le groupe exémestane 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 8).

**Tableau 8 : Manifestations figurant parmi les principaux paramètres d'évaluation (population en intention de traiter) révélées par la plus récente analyse**

Manifestation	Première manifestation n (%)	
	Exémestane (n = 2 352)	Tamoxifène (n = 2 372)
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 9 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'œstrogènes (RE+)

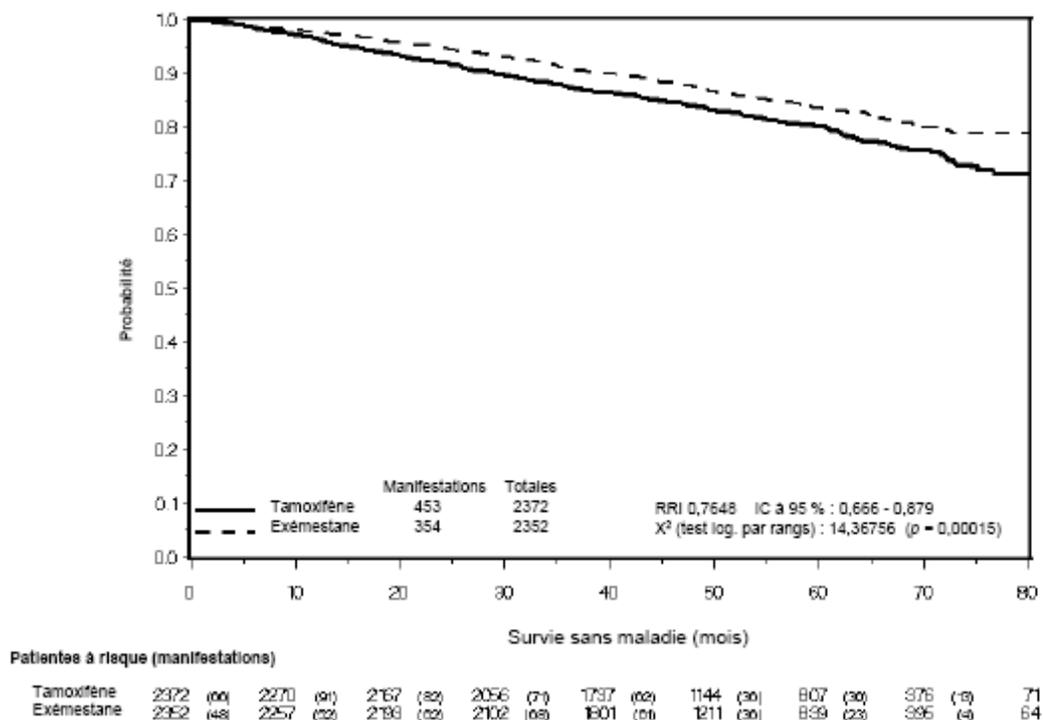
**Tableau 9. Efficacité constatée durant l'étude IES menée chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (résultats de la plus récente analyse)**

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, l'exémestane 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)**



Au chapitre de la survie sans maladie, les avantages de l'exémestane 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 exémestane (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 de l'exémestane.

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).

### **Traitement du cancer du sein au stade avancé**

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

Les comprimés d'exémestane 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'antiœstrogènes (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 du *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'exémestane 1 fois par jour (n = 366) ou 40 mg d'acétate de mégésterol 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'exémestane 1 fois par jour. Dans tous les cas, l'exémestane 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'œstrogènes 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 mégésterol et celles qui recevaient l'exémestane.

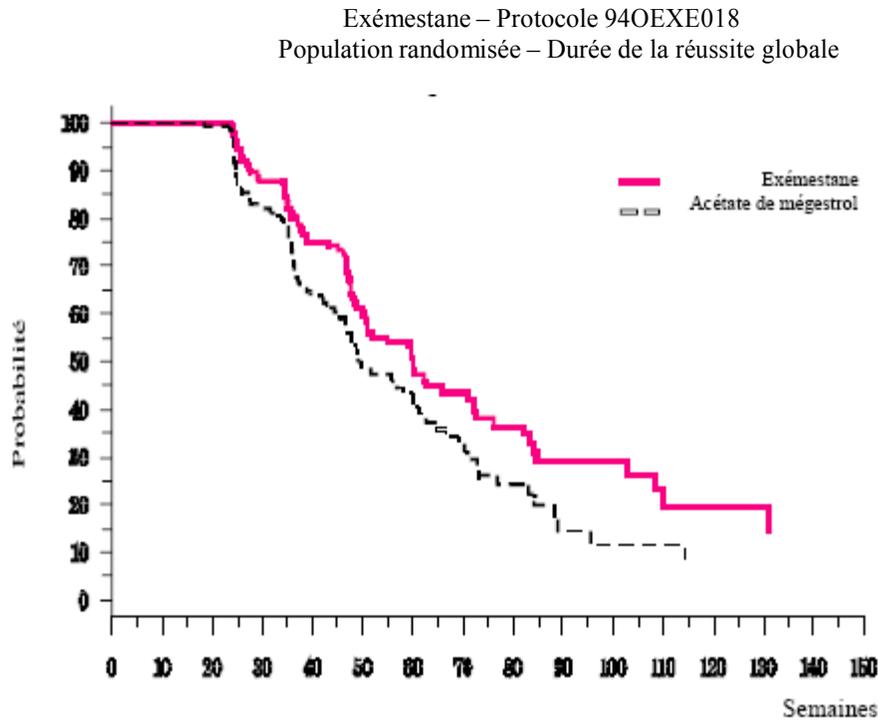
Les taux de réponse objective consécutifs à la prise de 25 mg d'exémestane 1 fois par jour allaient de 15 à 28 % pendant les 3 études. Les résultats relatifs à l'efficacité obtenus pendant l'essai de phase III sont exposés au tableau 10. Les taux de réponse objective observés dans les 2 groupes de traitement ne différaient pas sur le plan statistique (IC à 95 % de -7,5 à +2,3).

**Table 10 : Essai de phase III : résultats relatifs à l'efficacité chez des femmes ménopausées dont le cancer du sein avancé a évolué malgré un traitement antiœstrogénique**

Caractéristiques des réponses	Exémestane (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)†	74,6	55,0	
IC à 95 %	(59,1-91,0)	(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 l'exémestane, 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 l'exémestane ( $p = 0,039$ ). Étant donné que la médiane de survie n'était pas encore atteinte chez les patientes traitées par l'exémestane, 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 de l'exémestane (74,6 semaines contre 55,0 semaines).

**Figure 3 : Durée de la réussite globale (réponses complète et partielle et stabilisation de la maladie  $\geq$  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 antiœstrogénique**



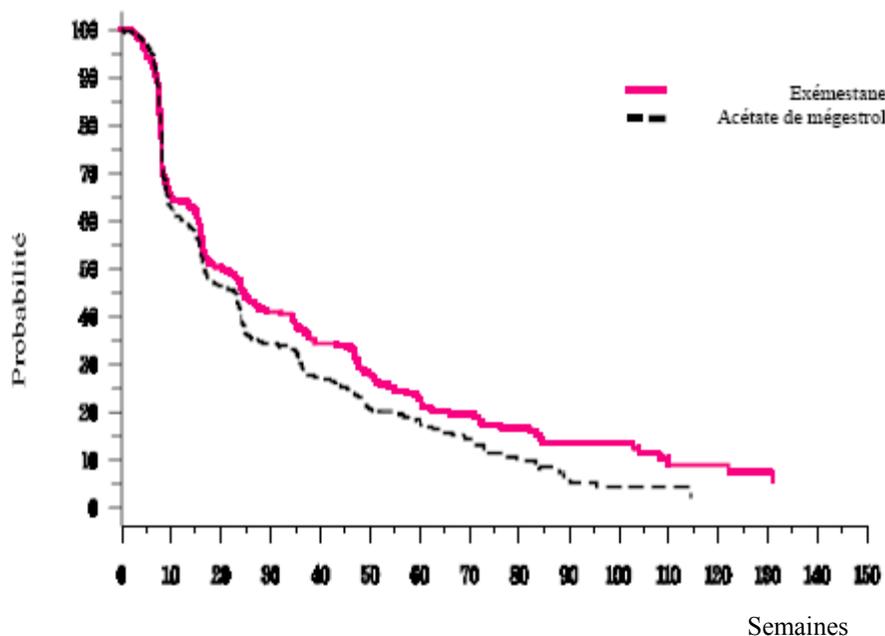
	Médiane – semaines (IC à 95 %)	Nombre de patientes affichant une EM/nombre total de patientes	Test logarithmique par rangs
<b>Exémestane</b>	60,1 (50,7 – 72,0)	74/133	$P = 0,025$
<b>Acétate de mégestrol</b>	49,1 (45,4 - 61,0)	78/135	

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 antiœstrogénique

Exémestane – Protocole 94OEXE018

Population randomisée – Temps écoulé avant l'évolution

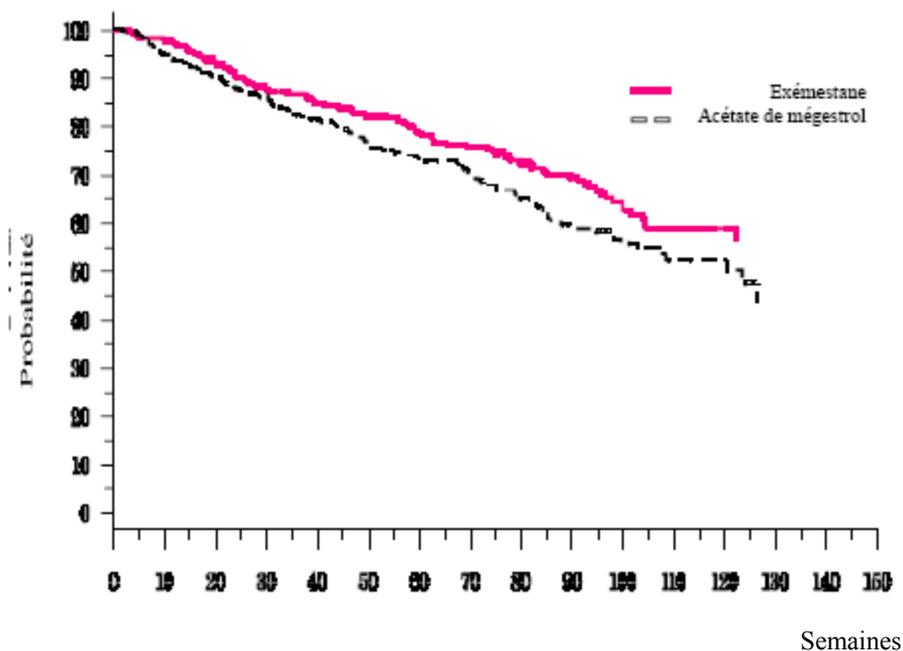


	Médiane – semaines (IC à 95 %)	Nombre de patientes affichant une EM/nombre total	Test logarithmique par rangs
Exémestane	20,3 (16,1 – 24,7)	270/366	$P = 0,037$
Acétate de mégestrol	16,6 (15,6 – 22,9)	305/403	

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 antiœstrogénique

Exémestane – Protocole 94OEXE018  
Population randomisée – Survie



	Médiane – semaines (IC à 95 %)	Nombre de cas de mortalité/nombre total de patientes	Test logarithmique par rangs
Exémestane	n.a. (de 122,1 à n.a)	100/366	$P = 0,039$
Acétate de mégésterol	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 antiœstrogénique, 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 l'exémestane 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 antiœstrogénique 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 l'exémestane que chez celles qui répondaient à l'acétate de méggestrol (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 l'exémestane que chez celles qui prenaient l'acétate de méggestrol 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 méggestrol que chez celles recevant l'exémestane 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 méggestrol ( $p < 0,007$ ). 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 :**

Les résultats de 3 essais de phase II appuient l'administration de 25 mg d'exémestane 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 antiœstrogènes, l'acétate de méggestrol 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'œstrogènes 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 quotidienne de 25 mg d'exémestane 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'exémestane, 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.

### **Études comparatives de biodisponibilité :**

Une étude a été menée pour comparer la biodisponibilité de Mylan-Exemestane par rapport à celle du produit de référence canadien, <sup>Pr</sup>Aromasin, selon le protocole suivant :

Une étude croisée, à dose unique et à répartition, comportant deux périodes et deux traitements, menée en insu auprès de 32 femmes ménopausées en santé et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés Mylan-Exemestane à 25 mg par rapport aux comprimés <sup>Pr</sup>Aromasin (exémestane) à 25 mg (Pfizer Canada, Inc, Canada) après l'administration d'une dose unique de 25 mg par voie orale (1 x 25 mg).

Les données de biodisponibilité comparative pour cette étude sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative**

Exémestane (1 x 25 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•hr/mL)	41.86 45.61 (40.35)	41.58 45.92 (43.90)	100.69%	96.15% - 105.43%
ASC <sub>I</sub> (ng•hr/mL)	43.89 47.73 (40.24)	43.57 47.97 (43.49)	100.73%	96.32% - 105.35%
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	17.85 20.18 (52.79)	20.64 23.41 (47.83)	86.46%	74.12% - 100.84%
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	3.80 (34.29)	3.85 (29.31)		
T <sub>MAX</sub> <sup>§</sup> (h)	1.27 (51.43)	1.02 (62.50)		

\* Comprimés Mylan-Exemestane, 25 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

† Comprimés <sup>Pr</sup>Aromasin (exémestane), 25 mg (Pfizer Canada, Inc.) achetés au Canada,

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

## **Biodisponibilité**

Étant donné qu'aucune préparation appropriée pour administration intraveineuse (i.v.) n'est disponible, il a été impossible d'établir la biodisponibilité absolue chez l'humain. Les données précliniques obtenues chez le rat et le chien après l'administration d'exémestane par voie i.v. (en solution dans du polypropylèneglycol et un soluté physiologique, à raison de 50:50 v/v) témoignent d'une biodisponibilité absolue approximative de 5 %. Étant donné que la plupart des sous-produits du médicament sont absorbés après la prise orale, la faible biodisponibilité observée pourrait être attribuée à une élimination importante de premier passage. Il est probable qu'un tel métabolisme de premier passage se produit aussi chez l'humain, puisque la radioactivité plasmatique totale était beaucoup plus élevée que le taux de médicament intact, même dans les premiers échantillons prélevés. Durant les études de pharmacocinétique clinique, l'exémestane a été administré sous forme de capsule de gélatine dure, de comprimé enrobé de sucre ou de suspension. L'ingrédient actif était micronisé dans toutes ces préparations. Le comportement pharmacocinétique de toutes ces préparations était comparable en ce qui concerne la vitesse et le degré d'absorption. La courbe des concentrations en fonction du temps était la même pour les comprimés et les capsules, qui se sont révélés bioéquivalents. La biodisponibilité moyenne du médicament pris sous forme de comprimés correspondait à 86 % de celle de la suspension. Les résultats de cette étude confirment le caractère adéquat de la forme posologique solide et incitent à penser que l'absorption de l'exémestane n'est pas limitée par la vitesse de dissolution. 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).

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie préclinique**

L'exémestane est un inactivateur stéroïdien de l'aromatase irréversible et structurellement apparenté à l'androstènedione, son substrat naturel. Il se comporte comme un faux substrat de l'aromatase et est transformé en une substance intermédiaire qui inactive cette enzyme en se fixant de façon irréversible à son site actif. Cette forme d'inactivation est également appelée *inhibition-suicide*. La synthèse *de novo* de l'aromatase est nécessaire au rétablissement de l'activité enzymatique. L'exémestane entraîne une baisse significative du taux d'œstrogènes 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.

### **Études *in vitro* et mode d'action**

Lors d'études *in vitro* réalisées sur diverses préparations d'aromatase placentaire humaine, on a constaté que l'exémestane inhibait la conversion de l'androstènedione en œstrogènes, la concentration inhibitrice moyenne (CI<sub>50</sub>) se situant entre 25,4 et 45 nM. L'exémestane s'est révélé avoir de 1 à 3 fois plus d'effet inhibiteur sur l'aromatase que le formestane (CI<sub>50</sub> comprise entre 21,9 et 85 nM) et quelque 100 fois plus que l'aminoglutéthimide (CI<sub>50</sub> comprise entre 1750 et 3800 nM).

L'exémestane inhibe très efficacement l'activité de l'aromatase des lignées cellulaires MCF-7 du cancer du sein (CI<sub>50</sub> de 32,9 nM), des tumeurs mammaires humaines (CI<sub>50</sub> de 12,2 nM) ou des fibroblastes de tissu adipeux mammaire humain mis en culture (CI<sub>50</sub> de 5,3 nM). L'exémestane est également 3 fois plus puissant que l'anastrozole dans les fibroblastes mammaires mis en culture.

On a également constaté que l'exémestane est de 2 à 4 fois plus puissant que le formestane ou l'aminoglutéthimide en ce qui a trait à l'inhibition de l'aromatase ovarienne chez le rat.

Les principaux métabolites de l'exémestane ont inhibé beaucoup moins l'aromatase placentaire humaine que le composé parent. Le métabolite le plus puissant est le 17-hydroexémestane (FCE 25071), qui reste cependant 2,6 fois moins puissant que l'exémestane.

L'inactivation de l'aromatase placentaire humaine par l'exémestane est de type compétitif (K<sub>i</sub> de 4,3 nM ou 1,3 ng/mL, et K<sub>m</sub> de 11 nM pour le substrat, l'androstènedione).

L'incubation d'aromatase placentaire humaine en présence d'exémestane avant l'ajout du substrat cause une inhibition (inactivation) de l'enzyme liée au temps écoulé, comme c'est le cas pour le formestane. Par ailleurs, l'observation que la présence du cofacteur NADPH est nécessaire à l'inactivation de l'aromatase placentaire humaine par l'exémestane incite à penser que cette inactivation repose sur un mécanisme précis, comme c'est le cas pour le formestane.

### **Études *in vivo* :**

On a observé l'inactivation de l'aromatase par l'exémestane *in vivo* chez des rates adultes sensibilisées par la gonadotrophine sérique de jument gravide (GSJG). L'exémestane s'est révélé réduire très fortement l'activité de l'aromatase ovarienne 24 heures après l'administration d'une dose unique par voies sous-cutanée (s.-c.) et orale, les DE<sub>50</sub> s'établissant respectivement à 1,8 et 3,7 mg/kg pour ces 2 voies. L'inactivation de l'aromatase ovarienne causée par l'exémestane chez les rates sensibilisées par la GSJG s'accompagnait d'une diminution parallèle du taux d'estradiol plasmatique.

On a évalué l'activité antitumorale de l'exémestane chez des rates ayant subi l'ablation des ovaires et porteuses de tumeurs mammaires provoquées par l'exposition au diméthylbenzanthracène (DMBA) et entretenues par l'exposition au propionate de testostérone (PT). Dans ce modèle de tumeur « postménopausique », l'aromatase extra-ovarienne des androgènes circulants est la principale source d'œstrogènes. L'activité antitumorale de l'exémestane s'est fait sentir dans ce modèle tumoral après l'administration d'au moins 0,3 mg/kg/jour par voie orale et 10 mg/kg/jour par voie s.-c. (la plus faible dose administrée par cette voie). Le traitement a aussi causé une baisse du nombre des nouvelles tumeurs. En outre, comme la régression de la croissance tumorale due à l'ovariectomie chez les rates porteuses de tumeurs n'a pas été affectée par l'administration d'exémestane (50 mg/kg/jour, voie s.-c.), on en déduit que ce composé et ses métabolites n'ont pas d'effet œstrogénique intrinsèque (aucun effet stimulant sur les tumeurs).

Chez des rates à cycle intact porteuses de tumeurs mammaires provoquées par l'exposition au DMBA et constituant un modèle tumoral « préménopausique », l'injection s.-c. de 3 et 10 mg/kg/jour d'exémestane a causé une inhibition de la croissance tumorale de 44 et 70 %, respectivement. L'activité de l'aromatase ovarienne a été inhibée (≥ 96 %) à la dose de 10

mg/kg/jour. L'injection s.-c. de doses supérieures à 10 mg/kg/jour n'a entraîné aucune inhibition supplémentaire de la croissance tumorale. L'activité de l'aromatase ovarienne était nulle ou très faible après la prise orale de doses atteignant 100 à 200 mg/kg/jour.

Chez des rates intactes porteuses de tumeurs mammaires provoquées par l'exposition au DMBA, le traitement associant l'exémestane (20 mg/kg/jour, voie s.-c.) à un antiestrogène, le tamoxifène (1 mg/kg/jour, par voie orale) s'est traduit par un effet antitumoral plus important que l'emploi de chaque médicament seul. L'association de l'exémestane (50 mg/kg/jour, voie s.-c.) avec un inhibiteur de la prolactine, la cabergoline (0,2 mg/kg/jour, par voie orale), s'est également révélée plus efficace que l'emploi de chaque médicament seul.

Chez la souris ayant reçu des doses atteignant 100 mg/kg, on n'a observé aucun effet sur l'activité locomotrice ou la durée du sommeil liée à l'exposition à l'hexobarbital. À partir de la dose de 100 ou de 200 mg/kg, on a remarqué une légère irritabilité et une réaction plus intense au pincement de la queue. Aux doses de 400 à 800 mg/kg, on a observé une réduction de l'activité motrice spontanée, une dépression respiratoire, des tremblements et un clonus. L'hypothermie et la mort attribuée à la dépression respiratoire sont survenues respectivement après l'administration de doses supérieures à 400 et à 800 mg/kg. L'exémestane (400 mg/kg) a un effet proconvulsivant s'il est administré avant la prise d'une dose de pentylènetétrazole (PTZ) inférieure au seuil convulsif. Chez la souris, les doses inférieures à 100 mg/kg n'ont eu aucun effet sur les convulsions ou la mortalité causées par l'exposition au PTZ ou par un électrochoc.

Chez le rat comme chez la souris, l'emploi de doses allant de 400 à 1600 mg/kg a entraîné une légère dépression comportementale, mais est resté sans effet sur la température corporelle et la mortalité jusqu'à concurrence de 1600 mg/kg. L'administration d'une dose unique atteignant 100 mg/kg n'a exercé aucun effet sur la performance au test de la tige tournante, tandis que celle de 100 mg/kg 2 fois par jour pendant 4 jours consécutifs est demeurée sans effet sur la durée du sommeil liée à l'exposition au pentobarbital.

Chez des chiens anesthésiés à l'aide de pentobarbital, l'administration par voie intraduodénale d'une dose unique d'exémestane atteignant 100 mg/kg n'a eu aucun effet notable sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire, et n'a pas affecté les réactions à la norépinéphrine, à l'acétylcholine, à l'isoprotérénol, à l'histamine ou à l'occlusion carotidienne. Chez le rat et la souris, la prise orale de doses d'exémestane atteignant 100 mg/kg, une seule fois ou chaque jour pendant 5 jours, n'a eu aucun effet sur la durée du transit gastro-intestinal ni causé d'altération de la muqueuse gastrique. L'administration d'exémestane à des doses atteignant 100 mg/kg est restée sans effet sur la sécrétion d'acide gastrique chez le rat dont le pylore est ligaturé. Toujours chez le rat, la sécrétion biliaire n'a pas été affectée par la prise de doses uniques d'exémestane, mais la cholérèse a augmenté de 24 à 29 % après celle de doses quotidiennes de 100 mg/kg pendant 5 jours.

Chez le rat, l'emploi de doses atteignant 1000 mg/kg n'a pas affecté le volume urinaire ni l'excrétion des électrolytes.

Administré au rat ou au lapin par voie s.-c. ou orale à des doses atteignant 100 mg/kg, l'exémestane était dépourvu d'activité œstrogénique, antiœstrogénique, progestative, antiprogestative, glucocorticoïde et antiglucocorticoïde. Toutefois, l'emploi de 3 à 10 mg/kg/jour par voie s.-c. ou de 100 mg/kg/jour par voie orale s'est traduit par un faible effet androgène et anabolique chez le rat.

Chez le rat, la sécrétion de cortisone stimulée par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'a pas varié après la prise orale de doses d'exémestane atteignant 300 mg/kg/jour; cette observation indique qu'employé *in vivo*, le composé n'inhibe pas les diverses hydroxylases participant à la synthèse des corticostéroïdes.

Chez des cobayes sensibilisés à l'exémestane administré par voie orale ou s.-c. à raison de 20 mg/kg, 3 fois par jour tous les 2 jours, on n'a observé aucun effet antigénique.

## **Pharmacologie clinique**

### **Paramètres pharmacodynamiques :**

L'exémestane est un inactivateur puissant de l'aromatase causant la suppression de la synthèse œstrogénique 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'œstrogènes circulants. La suppression de la synthèse des œstrogènes 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 œstrogènes) après celle de 25 mg. La suppression de la synthèse des œstrogènes 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'œstrogènes 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 œstrogénique 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 œstrogènes 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 œstrogènes 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 œstrogènes. 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'œstrogènes 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]).

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë :**

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.

### **Toxicité à long terme**

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.

#### **Souris**

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 atrophiques associée à une hyperplasie minime du stroma ovarien et à une hypoplasie du stroma utérin.

#### **Rat**

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. À l'examen des résultats regroupés de ces essais, on remarque 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. À l'examen des résultats regroupés des 2 études, 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. La dose de 50 mg/kg/jour a été bien tolérée; cette dose est assez forte pour assurer un indice d'innocuité adéquat, étant donné que la dose efficace moyenne (DE<sub>50</sub>) (réduction de l'activité de l'aromatase ovarienne) est de 3,7 mg/kg chez le rat.

### **Chien**

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 a ainsi relevé une légère augmentation du poids du foie et des effets sur les organes reproducteurs considérés liés à l'activité pharmacologique de l'exémestane (p. ex., hyperplasie des cellules de Leydig et des kystes folliculaires ovariens). On n'a donc observé aucun effet toxique chez les chiens, quelle que soit la dose administrée durant cette étude. Toutefois, les études comportant une administration prolongée ont permis de reconnaître les organes cibles et d'autres altérations fonctionnelles.

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.

### **Carcinogénicité**

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 la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Mutagénicité**

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.

### **Reproduction et tératologie**

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.

## RÉFÉRENCES

1. Arkhipov A, Tiffany JK, Whaley FS, Miller LL, di Salle E, Ornati G *et coll.* Antitumor efficacy of FCE 24304 (exemestane [PNU 155971]) as third-line hormonal therapy in the treatment of postmenopausal women with metastatic breast cancer refractory to tamoxifen and Megace™. (Rapport final de l'essai 120003-999) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850171; le 10 juillet 1998.
2. Arkhipov A, Tiffany JK, Whaley FS, Miller LL, di Salle E, Ornati G *et coll.* Efficacy trial of FCE 24304 (Exemestane, 6-méthylénandrosta-1,4-diene-3,17-dione) in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer failing tamoxifen. Rapport final de l'essai Trial 120002-999. Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850170; le 6 août 1998.
3. Arkhipov A, Royer M, Tiffany JK, Whaley FS, Miller LL, di Salle E *et coll.* Antitumor efficacy of exemestane in postmenopausal women with metastatic breast cancer failing Tamoxifen and Megace (rapport provisoire de l'essai 95-OEXE-022). Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850172; le 19 octobre 1998.
4. Brodie A.M.H. and Njjar V.C.O. Aromatase inhibitors and breast cancer. *Seminars in Oncology* 1996; 23/4 (Suppl.9): 10-20.
5. Colajori E, Carpentieri M, Polli A. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen. Rapport interne Pharmacia/Pfizer 96-OEXE-031-SR; le 18 octobre 2004.
6. Carpentieri M, Polli A. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen. Rapport provisoire de l'ensemble de l'étude clinique, Protocole A5991012; 96-OEXE-031 (suivi median de 52 mois); le 16 octobre 2006.
7. Carpentieri M, Polli A. Randomized double-blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestane treatment with further tamoxifen – Bone sub-study (Rapport complet, jusqu'à 24 mois de traitement). Protocole A5991012; 96-OEXE-031, le 11 septembre 2006.
8. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ *et coll.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
9. di Salle E, Giudici D, Briatico G, Ornati G: Novel irreversible aromatase inhibitors. *Ann NY Acad Sci* 1990;595:357-367.

10. di Salle E, Briatico G, Giudici D, Ornati G, Zaccheo T, Buzzetti F *et coll.* Novel aromatase and 5 alpha-reductase inhibitors. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1994; 49: 289-294.
11. Fowst C, Polli A, Massimini G, di Salle E, Arkhipov A *et coll.* Antitumor efficacy of exemestane in postmenopausal patients with metastatic breast cancer, failing non-steroidal aromatase inhibitors. (Rapport final de l'essai 94-OEXE-017) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850169; le 24 août 1998.
12. Fowst C, Polli A, di Salle E, Massimini G, Mariani O, Arkhipov A, Gaylor S. Exemestane versus Megestrol acetate in postmenopausal patients with metastatic breast cancer, failing tamoxifen: a phase III, double-blind, randomized, parallel group, comparative study (Essai 94-OEXE-018). Rapport interne Pharmacia & Upjohn Internal Report PNU-155971/9850243; octobre 1998.
13. Giudici D, Ornati G, Briatico G, Buzzetti F, Lombardi P, Di Salle E. 6-Methylenandrosta-1,4-diene-3,17-dione (FCE 24304): a new irreversible aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem* 1988; 30: 391-394.
14. Howard M. In vitro studies to determine the potential inhibition of human drug metabolising cytochromes P450 by exemestane (PNU 155971), letrozole (PNU 191826) and anastrozole (PNU 192331) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850104; septembre 1998.
15. Jannuzzo MG, Spinelli R: The effect of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of exemestane in postmenopausal volunteers: preliminary results. (Essai 95-OEXE-016) Rapport interne provisoire Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850135; février 1998 + modification du 10 septembre 1998 (rapport n° 950240).
16. Jannuzzo MG, Spinelli R, Fiorentini F. The effect of varying degrees of hepatic impairment on the pharmacokinetics of exemestane in postmenopausal volunteers: preliminary results. (Essai 95-OEXE-015). Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850134; février 1998.
17. Jannuzzo MG, Spinelli R. The effect of varying degrees of renal impairment on the pharmacokinetics of exemestane in postmenopausal volunteers: preliminary results. (Essai 95-OEXE-016) Rapport interne provisoire Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850135; février 1998 + modification du 10 septembre 1998 (rapport n° 950240).
18. Jannuzzo MG, Sarapa N, Polli A, Poggesi I, Rocchetti M, Spinelli R. A study to investigate a possible pharmacokinetic interaction between a single oral dose of exemestane 25-mg tablets and reifampicin 600 mg daily administered for two weeks to healthy postmenopausal women. Rapport interne Pharmacia & Upjohn 971-ONC-0028-076; le 5 septembre 2001.

19. Jannuzzo MG, Sinelli R, Poggesi I, Rocchetti M. Addenda I: “Additional pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses” To study report: A study to investigate a possible pharmacokinetic interaction between a single oral dose of exemestane 25-mg tablets and rifampicin 600 mg daily administered for two weeks to healthy postmenopausal women. Addenda I au rapport interne Pharmacia & Upjohn 971-ONC-0028-076; le 28 février 2002.  
Annexe 1 : Pouwels ADAJ, van Tilburg LP, Kok PR. Determination of metabolite PNU-152816 in human plasma samples obtained during clinical study 971-ONC-0028-076. Pharma Bioanalytical Report PBR-12433. Le 29 janvier 2002.  
Annexe 2 : Millérioux L, Guyonnet C. Analysis of estrone sulfate in plasma samples collected during the study: A study to investigate a possible pharmacokinetic interaction between a single oral dose of exemestane 25-mg tablets and rifampicin 600 mg daily administered for two weeks to healthy postmenopausal women. Protocole Pharmacia 971-ONC-0028-076. Le 4 février 2002.
20. Le Coz F, Jannuzzo MG, Poggesi I, di Salle E, Piscitelli G, Rocchetti M *et coll.* Study of the relative bioavailability and of the effect of food on the pharmacokinetics of exemestane in healthy postmenopausal volunteers. (Rapport final de l'étude 94-OEXE-012) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9650298; mai 1997.
21. Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI *et coll.* Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5126-5137.
22. Massimini G, Polli A, Mariani O, di Salle E. Antitumor efficacy of exemestane in postmenopausal patients with metastatic breast cancer, failing to tamoxifen. (Rapport final de l'étude 93-OEXE-010) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9850244; le 18 août 1998.
23. Massimini G, Colajori E, Polli A, Paolini J. A randomized feasibility study of exemestane in postmenopausal breast cancer patients – low risk. Rapport interne Pharmacia/Pfizer 95-OEXE-027-SR; le 20 août 2004.
24. Pacciarini MA, Piscitelli G. Endocrinological evaluation of exemestane (PNU-155971; FCE 24304) in post menopausal patients with metastatic breast cancer receiving different doses. (Rapport final de l'étude 91-OEXE-007) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9650095; septembre 1997 + modification du 25 juin 1998 (rapport n° 9850236).
25. Pichard L. Identification of the form(s) of cytochrome(s) P450 involved in the oxidative metabolism of FCE 24304 in human liver. Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9750052; janvier 1997.
26. Thébault JJ, Piscitelli G, di Salle E, Frevola L, Poggesi I, Polli A, Ornati G. Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Repeated Low Doses of Exemestane as

Sugar-Coated Tablets in Healthy Postmenopausal Volunteers. (Rapport final de l'étude MIEXEPHDY019) Rapport interne Pharmacia & Upjohn PNU-155971/9750145; le 19 septembre 1997.

27. Monographie de produit AROMASIN® datée du 24 février 2014. Pfizer Canada Inc. N° de contrôle de la présentation : 169700.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr MYLAN-EXÉMESTANE Comprimés d'exémestane

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mylan-Exemestane et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Exemestane. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce feuillet avec votre médicament pour pouvoir le relire au besoin.

**N'OUBLIEZ PAS que ce médicament est destiné uniquement à traiter votre maladie. N'en donnez à personne d'autre.**

#### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mylan-Exemestane est administré dans le cadre d'un 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.

Mylan-Exemestane sert également à traiter le cancer du sein avancé chez les femmes ménopausées qui ont déjà reçu un traitement par des antiœstrogènes (le tamoxifène, par exemple).

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. La chimiothérapie cytotoxique, la radiothérapie et l'hormonothérapie sont 3 formes courantes de traitement adjuvant.

##### Les effets de ce médicament :

Mylan-Exemestane bloque l'action d'une substance appelée

*aromatase*, qui est nécessaire à la production des hormones sexuelles chez la femme (œstrogènes), surtout chez la femme ménopausée. Mylan-Exemestane réduit la quantité d'œstrogènes 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.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre les comprimés Mylan-Exemestane si vous êtes allergique à l'exémestane ou à un autre des ingrédients entrant dans la composition de ce produit.

##### L'ingrédient médicinal :

L'exémestane

##### Les ingrédients non médicinaux :

Hydroxyanisole butylé, hydroxytoluène butylé, dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, alcool éthylique, hypromellose, lactose monohydraté, magnésium de carbonate, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, polysorbate 80, bicarbonate de sodium, laurylsulfate de sodium, glycolate d'amidon sodique, sucrose, dioxyde de titane, et triacétine.

##### La présentation :

Mylan-Exemestane est offert en comprimés ronds, blanc cassé à gris pâle, contenant chacun 25 mg d'exémestane.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

Étant donné que la sûreté et l'efficacité de Mylan-Exemestane n'ont pas été établies chez les femmes non ménopausées, l'emploi de Mylan-Exemestane n'est pas recommandé chez ces patientes.

L'emploi d'antiœstrogènes, y compris Mylan-Exemestane, 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 de Mylan-Exemestane.

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

L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris Mylan-Exemestane, peut accroître le risque de maladie cardiovasculaire ischémique, comme les crises cardiaques et l'angine de poitrine. Les femmes qui présentent un risque de maladie cardiaque doivent être suivies de près par leur médecin.

L'emploi d'inhibiteurs de l'aromatase, y compris Mylan-Exemestane, peut favoriser l'élévation du taux de cholestérol. Votre médecin doit continuer de surveiller vos taux de lipides et de cholestérol à intervalles réguliers, conformément à la pratique courante.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Mylan-Exemestane :**

- 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 de Mylan-Exemestane;
- si vous avez encore vos règles;
- si vous êtes enceinte ou probablement enceinte, ou si vous allaitez;
- si vous prenez Mylan-Exemestane et qu'on vous prescrit une hormonothérapie substitutive (HTS) ou des œstrogènes (parlez-en à votre médecin);
- si vous avez ou avez déjà eu une maladie des reins ou du foie;
- si 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;
- si votre taux de cholestérol est élevé ou l'a déjà été;
- si vous avez reçu un diagnostic d'ostéoporose ou si vous avez déjà eu une fracture liée à l'ostéoporose, car ce médicament peut causer une perte osseuse.

Si vous vous sentez somnolente, étourdie ou faible alors que vous prenez Mylan-Exemestane, **ne conduisez pas** de véhicule et **n'utilisez pas** de machine.

Si vous devez être hospitalisée alors que vous prenez Mylan-Exemestane, dites au médecin que vous prenez ce médicament.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Si vous prenez à la fois du tamoxifène et de la warfarine et que vous passez à l'exémestane, un réglage de la dose de warfarine peut s'avérer nécessaire.

Prise d'autres médicaments :

La prise de Mylan-Exemestane en association avec un autre médicament peut nuire à l'efficacité de l'un et de l'autre. Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre ou à base d'herbes médicinales, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament durant votre traitement sans en avoir d'abord parlé à votre médecin

ou à votre pharmacien.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

Votre médecin discutera avec vous de la durée de votre traitement par Mylan-Exemestane.

La dose recommandée est de 1 comprimé à 25 mg, 1 fois par jour, à prendre par la bouche. Prenez le comprimé avec des aliments (de préférence après un repas). Essayez de prendre votre médicament tous les jours à la même heure.

**Surdose :**

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Si vous prenez trop de comprimés accidentellement, communiquez immédiatement avec votre médecin, rendez-vous à l'hôpital le plus proche ou téléphonez au centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose de Mylan-Exemestane, ne vous inquiétez pas : 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.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Comme tous les médicaments, Mylan-Exemestane peut causer des effets indésirables chez certaines personnes.

Beaucoup de femmes prennent Mylan-Exemestane sans avoir de problème, alors que d'autres peuvent avoir des effets secondaires légers ou modérés. Si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants, parlez-en au plus tôt à votre médecin ou à votre pharmacien.

**Effets secondaires très fréquents (pouvant survenir chez plus de 10 patientes sur 100)**

- Bouffées de chaleur
- Nausées
- Fatigue
- Étourdissements
- Douleurs osseuses et articulaires (arthralgie)
- Dépression
- Transpiration excessive
- Maux de tête
- Douleurs abdominales

**Effets secondaires fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patientes sur 100)**

- Perte osseuse (ostéoporose)
- Fractures des os
- Insomnie
- Éruptions cutanées
- Augmentation de l'appétit
- Douleurs musculaires et articulaires
- Constipation
- Gain de poids
- Perte de cheveux
- Diarrhée
- Excès de liquide, habituellement dans les jambes
- Indigestion
- Pression artérielle élevée
- 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 peu fréquents (pouvant survenir chez 1 à 10 patients sur 1000)**

- Hypersensibilité (y compris une réaction anaphylactique)
- Douleurs à l'estomac, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements pouvant précéder l'apparition de sang dans les selles ou les vomissements (ulcères gastriques) ou de selles noires
- Lésions nerveuses accompagnées de symptômes tels que des douleurs, des sensations de brûlure ou des engourdissements (neuropathie)

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Douleurs à l'estomac, brûlures d'estomac, nausées ou vomissements pouvant précéder l'apparition de sang dans les selles ou les vomissements (ulcères gastriques) ou de selles noires		√	√
Hypersensibilités (y compris une réaction anaphylactique)		√	√
<b>Rare</b>			
Réaction allergique (éruptions cutanées, enflure, difficulté à respirer)			√
Jaunissement de la peau ou des yeux, nausées, perte d'appétit, urine foncée (signes d'hépatite)		√	√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Mylan-Exemestane, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Douleurs musculaires, osseuses et articulaires	√		
Saignements vaginaux		√	
<b>Peu fréquent</b>			
Douleur à la poitrine associée à un essoufflement et à une sensation de plénitude et/ou de lourdeur		√	√

**COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

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

**SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES  
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.**

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca). On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : Le 20 mai 2014



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)