

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exemestane..... 25 mg  
pour un comprimé

Pour les excipients, voir rubrique 6.1

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

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

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

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

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

###### Adultes et personnes âgées

La dose recommandée d'Aromasine est de 1 comprimé à 25 mg à prendre une fois par jour, de préférence après un repas. Le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à l'apparition de signes de progression de la tumeur.

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce, le traitement par Aromasine devra être maintenu jusqu'à une durée totale de cinq ans d'hormonothérapie adjuvante séquentielle (tamoxifène suivi d'Aromasine). Il sera suspendu en cas de rechute de la tumeur.

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes présentant une insuffisance hépatique ou rénale (voir 5.2.).

###### Enfants

L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant.

##### 4.3 Contre-indications

Aromasine est contre-indiqué chez les patientes présentant une hypersensibilité connue au principe actif ou aux excipients, chez la femme en pré-ménopause et chez la femme enceinte ou qui allaite.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

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

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

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

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

Aromasine étant un puissant inhibiteur de la synthèse oestrogénique, une diminution de la densité minérale osseuse peut être observée. L'impact d'Aromasine sur le risque de fracture à long terme n'est pas démontré. En début de traitement adjuvant par Aromasine, une évaluation de la densité minérale osseuse par ostéodensitométrie devra être réalisée chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose. Malgré l'absence de données sur les effets d'un traitement sur la diminution de la densité minérale osseuse induite par Aromasine, un traitement de l'ostéoporose devra être mis en place si besoin. Les patientes traitées par Aromasine devront être surveillées étroitement.

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

*In vitro*, il a été montré que le médicament est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 3A4 et par les aldocétoréductases (voir 5.2.) et qu'il n'inhibe aucune des principales isoenzymes du CYP.

Dans une étude de pharmacocinétique clinique, l'inhibition spécifique du CYP 3A4 par le kétoconazole n'a montré aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'exemestane.

Dans une étude d'interaction avec la rifampicine, puissant inducteur du CYP450, administrée à la dose de 600 mg/jour avec une dose unique de 25 mg d'exemestane, l'aire sous la courbe (AUC) de l'exemestane a été réduite de 54 % et sa concentration maximale (C<sub>max</sub>) de 41 %. La pertinence clinique de cette interaction n'ayant pas été évaluée, une co-administration avec des médicaments connus comme inducteurs du CYP3A4 tels que la rifampicine, les anticonvulsivants (ex : phénytoïne et carbamazépine) et les préparations à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*), pourrait réduire l'efficacité d'Aromasine.

Aromasine doit être utilisé avec précaution en co-administration avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et qui ont une marge thérapeutique étroite. Il n'y a pas d'expérience clinique d'une utilisation concomitante d'Aromasine avec d'autres médicaments anticancéreux.

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

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

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

Certains effets toxiques d'Aromasine ont été démontrés lors des études de reproduction réalisées chez l'animal (voir 5.3.). Par conséquent, Aromasine est contre-indiqué pendant la grossesse. Etant donné que l'excrétion d'exemestane dans le lait maternel n'est pas connue, Aromasine ne doit pas être administré pendant l'allaitement.

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

Des cas d'assoupissement, de somnolence, d'asthénie et de vertiges ont été rapportés lors de l'utilisation de ce médicament. Les patientes doivent être averties que si ces effets apparaissent, leurs capacités physiques et/ou mentales nécessaires pour utiliser les machines ou conduire une voiture peuvent être altérées.

## 4.8 Effets indésirables

Dans toutes les études cliniques Aromasine a généralement été bien toléré, les effets indésirables étaient généralement légers à modérés. Le taux d'arrêt du traitement pour effets indésirables dans ces études était de 6,3 % chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce et recevant un traitement adjuvant par Aromasine après un traitement adjuvant initial par tamoxifène, et de 2,8 % chez l'ensemble de la population de patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé et recevant la dose standard de 25 mg. Chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade précoce, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (22 %), arthralgies (17 %) et fatigue (17 %). Chez les patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : bouffées de chaleur (14 %) et nausées (12 %).

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

Les effets indésirables rapportés sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Leur fréquence est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $>1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $> 1/1000$  à  $\leq 1/100$ ), rares ( $> 1/10000$  à  $\leq 1/1000$ ).

### Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquents Anorexie

### Affections psychiatriques :

Très fréquents Insomnie

Fréquents Dépression

### Affections du système nerveux :

Très fréquents Céphalées

Fréquents Sensations vertigineuses, syndrome du canal carpien

Peu fréquents Somnolence

### Affections vasculaires :

Très fréquents Bouffées de chaleur

### Affections gastro-intestinales :

Très fréquents Nausées

Fréquents Douleurs abdominales, vomissements, constipation, dyspepsie, diarrhée

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Très fréquents Augmentation de la sudation

Fréquents Eruption cutanée transitoire, alopecie

### Affections des muscles squelettiques et des os :

Très fréquents Douleurs articulaires et musculosquelettiques (\*)

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents Fatigue

Fréquents Douleurs, oedème périphérique

Peu fréquents Asthénie

(\*) Incluent : arthralgies et, moins fréquemment, douleurs au niveau des membres, ostéoarthrite, douleurs dorsales, arthrite, myalgie et raideurs articulaires

### Affections hématologiques et du système lymphatique :

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

### Affections hépatobiliaires :

Une légère élévation des phosphatases alcalines a été très fréquemment observée ; elle peut être due à une accélération du renouvellement osseux. Une légère élévation de la bilirubine a fréquemment été observée ; dans la plupart des cas elle n'était pas associée à une élévation des enzymes hépatiques.

Le tableau ci-dessous présente la fréquence des effets indésirables et affections prédéfinis dans l'étude sur le cancer du sein à un stade précoce (IES), quelle que soit la causalité, rapportés chez les patientes sous traitement et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

| Evénements indésirables et affections | Exemestane<br>(n = 2252) | Tamoxifène<br>(n = 2279) |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Bouffées de chaleur                   | 488 (21,7 %)             | 456 (20,0 %)             |
| Fatigue                               | 372 (16,5 %)             | 345 (15,1 %)             |
| Céphalées                             | 303 (13,5 %)             | 255 (11,2 %)             |
| Insomnie                              | 279 (12,4 %)             | 199 (8,7 %)              |
| Augmentation de la sudation           | 270 (12,0 %)             | 242 (10,6 %)             |
| Sensations vertigineuses              | 225 (10,0 %)             | 197 (8,6 %)              |
| Nausées                               | 199 (8,8 %)              | 205 (9,0 %)              |
| Ostéoporose                           | 116 (5,2 %)              | 65 (2,9 %)               |
| Hémorragie vaginale                   | 87 (3,9 %)               | 109 (4,8 %)              |
| Affections gynécologiques             | 81 (3,6 %)               | 154 (6,8 %)              |
| Autre cancer primitif                 | 56 (2,5 %)               | 84 (3,7 %)               |
| Vomissements                          | 51 (2,3 %)               | 52 (2,3 %)               |
| Troubles de la vision                 | 44 (2,0 %)               | 48 (2,1 %)               |
| Affection cardiovasculaire            | 21 (0,9 %)               | 39 (1,7 %)               |
| Fracture ostéoporotique               | 17 (0,8 %)               | 13 (0,6 %)               |
| Complications thromboemboliques       | 15 (0,7 %)               | 40 (1,8 %)               |
| Infarctus du myocarde                 | 14 (0,6 %)               | 4 (0,2 %)                |

### 4.9 Surdosage

Des études cliniques ont été conduites avec Aromasine, donné en dose unique jusqu'à 800 mg chez des volontaires sains et en dose quotidienne jusqu'à 600 mg chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein avancé ; ces doses ont été bien tolérées. La dose unique d'Aromasine susceptible de provoquer des symptômes menaçant le pronostic vital n'est pas connue. Chez le Rat et le Chien, une létalité a été observée après administration orale de doses uniques équivalentes respectivement à 2000 et 4000 fois celle recommandée chez la femme sur une base de mg/m<sup>2</sup>. Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage et le traitement doit être symptomatique. Un traitement symptomatique général incluant un contrôle fréquent des paramètres vitaux et une surveillance étroite de la patiente est indiqué.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Inhibiteur stéroïdien de l'aromatase ; agent antinéoplasique

Code ATC : L02BG06.

L'exemestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté au substrat naturel, l'androstènedione. Chez les femmes ménopausées, les estrogènes sont produits principalement par la conversion des androgènes en estrogènes, grâce à l'aromatase dans les tissus périphériques. La carence en estrogènes induite par l'inhibition de l'aromatase constitue un traitement efficace et sélectif du cancer du sein hormono-dépendant chez les femmes ménopausées.

Chez les femmes ménopausées, Aromasine p.o. a diminué significativement les concentrations sériques en estrogènes à partir d'une dose de 5 mg, atteignant une suppression maximale (> 90 %) avec une dose comprise entre 10 et 25 mg. Chez les patientes ménopausées présentant un cancer du sein, traitées avec une dose journalière de 25 mg, l'aromatase dans l'ensemble de l'organisme a été réduite de 98 %.

L'exemestane ne possède aucune activité progestative ou estrogénique. Une légère activité androgénique, probablement due au dérivé 17-hydro, a été observée principalement aux doses élevées. Dans des études portant sur l'administration de doses quotidiennes multiples, Aromasine n'a pas eu d'effet décelable sur la biosynthèse surrénalienne du cortisol ou de l'aldostérone, mesurée avant et après épreuve à l'ACTH ; ce qui démontre sa sélectivité vis-à-vis des autres enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse.

La substitution glucocorticoïde et minéralocorticoïde n'est donc pas nécessaire. Une légère augmentation non dose-dépendante des taux sériques de LH et de FSH a été observée même à faibles doses : cet effet est toutefois attendu pour la classe pharmacologique et résulte probablement d'un rétro-contrôle au niveau hypophysaire suite à une réduction des taux d'estrogènes qui stimule la sécrétion pituitaire des gonadotrophines également chez les femmes ménopausées.

#### Traitement adjuvant du cancer du sein à un stade précoce :

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

Après une durée médiane de traitement de 27 mois et un suivi médian de environ 35 mois, le traitement séquentiel avec Aromasine, après 2 à 3 ans de traitement adjuvant par tamoxifène, est associé à une amélioration cliniquement et statistiquement significative de la survie sans maladie (DFS) par rapport à la poursuite du traitement par tamoxifène. Sur la période observée, l'analyse montre qu'Aromasine réduit de 31 % le risque de récurrence de cancer du sein par rapport au tamoxifène (Risque Relatif (RR) [hazard ratio (HR)] : 0,69 ; p = 0,00003). L'effet bénéfique de l'exemestane sur le tamoxifène en ce qui concerne la DFS est manifeste, quel que soit le statut ganglionnaire ou le traitement éventuel antérieur par chimiothérapie.

Aromasine réduit également significativement le risque de cancer du sein controlatéral (hazard ratio : 0,32 ; p = 0,0034).

Au moment de l'analyse, la survie globale n'est pas significativement différente dans les deux groupes, 116 décès étant survenus dans le groupe Aromasine et 137 dans le groupe tamoxifène (hazard ratio : 0,86 ; p = 0,23).

Les principaux résultats d'efficacité chez l'ensemble des patientes (en intention de traiter) et chez les patientes atteintes de cancer du sein exprimant des récepteurs aux estrogènes sont résumés dans le tableau ci-dessous :

| Critère d'évaluation<br>Population                 | Exemestane<br>Événements/N<br>(%) | Tamoxifène<br>Événements/N<br>(%) | Hazard ratio<br>(95% IC) | valeur<br>de p* |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Survie sans maladie<sup>a</sup></b>             |                                   |                                   |                          |                 |
| Ensemble des patientes                             | 213 /2352<br>(9,1%)               | 306 /2372<br>(12,9%)              | 0,69 (0,58-0,82)         | 0,00003         |
| patientes RE+                                      | 164 /2008<br>(8,2%)               | 248 /2011<br>(12,3%)              | 0,65 (0,53-0,79)         | 0,00001         |
| <b>Cancer du sein controlatéral</b>                |                                   |                                   |                          |                 |
| Ensemble des patientes                             | 8 /2352 (0,3%)                    | 25 /2372 (1,1%)                   | 0,32 (0,15-0,72)         | 0,00340         |
| patientes RE+                                      | 5 /2008 (0,3%)                    | 23 /2011 (1,1%)                   | 0,22 (0,08-0,57)         | 0,00069         |
| <b>Survie sans cancer du sein<sup>b</sup></b>      |                                   |                                   |                          |                 |
| Ensemble des patientes                             | 171 /2352<br>(7,3%)               | 262 /2372<br>(11,0%)              | 0,65 (0,54-0,79)         | <0,00001        |
| patientes RE+                                      | 128 /2008<br>(6,4%)               | 215 /2011<br>(10,7%)              | 0,58 (0,47-0,73)         | <0,00001        |
| <b>Survie sans récidive à distance<sup>c</sup></b> |                                   |                                   |                          |                 |
| Ensemble des patientes                             | 142 /2352<br>(6,0%)               | 204 /2372<br>(8,6%)               | 0,70 (0,56-0,86)         | 0,00083         |
| patientes RE+                                      | 107 /2008<br>(5,3%)               | 163 /2011<br>(8,1%)               | 0,65 (0,51-0,83)         | 0,00048         |
| <b>Survie globale<sup>d</sup></b>                  |                                   |                                   |                          |                 |
| Ensemble des patientes                             | 116 /2352<br>(4,9%)               | 137 /2372<br>(5,8%)               | 0,86 (0,67-1,10)         | 0,22962         |
| patientes RE+                                      | 90 /2008<br>(4,5%)                | 104 /2011<br>(5,2%)               | 0,87 (0,66-1,16)         | 0,33671         |

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

<sup>a</sup> La survie sans maladie est définie comme étant la première apparition de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès de toute cause ;

<sup>b</sup> La survie sans cancer du sein est définie comme étant la première survenue de récidive locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès due au cancer du sein ;

<sup>c</sup> La survie sans récidive à distance est définie comme étant la première survenue de récidive à distance ou de décès due au cancer du sein ;

<sup>d</sup> La survie globale est définie comme étant la survenue du décès de toute cause.

Il n'est pas possible à ce jour de dire si la différence en survie sans maladie se traduira par un avantage en survie globale en faveur de l'exemestane.

Les résultats préliminaires d'une étude ancillaire sur l'os montrent que les femmes traitées par Aromasine pendant un an, après avoir suivi un traitement par tamoxifène durant 2 à 3 ans, présentent une diminution modérée de la densité minérale osseuse. Dans l'étude globale, à 30 mois de traitement, l'incidence des fractures n'est pas statistiquement différente entre les patientes traitées par Aromasine et celles recevant du tamoxifène (3,8 % et 2,7 % respectivement).

Les résultats préliminaires d'une étude ancillaire sur l'endomètre indiquent, après 2 ans de traitement, une diminution médiane de l'épaisseur de l'endomètre de 28,6% (n = 52) chez les patientes recevant Aromasine par rapport à une augmentation de 5,3 % (n = 51) chez les patientes traitées par tamoxifène. L'épaississement de l'endomètre, rapporté au début de l'étude, est revenu à la normale (< 5 mm) pour 50 % des patientes traitées par Aromasine.

## Traitement du cancer du sein à un stade avancé

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée et soumise à un panel de relecture indépendant, Aromasine à la dose quotidienne de 25 mg a démontré un allongement statistiquement significatif de la survie, du délai jusqu'à progression, et du temps jusqu'à échec du traitement par rapport au traitement hormonal de référence : l'acétate de mégestrol. L'étude a été conduite chez des patientes ménopausées présentant un cancer du sein à un stade avancé progressant après ou pendant un traitement par le tamoxifène, donné en adjuvant ou en première intention devant une maladie avancée.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Après une administration orale des comprimés d'Aromasine, l'exemestane est rapidement absorbé. La fraction de la dose absorbée par le tractus gastro-intestinal est importante. La biodisponibilité absolue chez l'homme n'est pas connue, mais l'on s'attend à ce qu'elle soit limitée dû à un important effet de premier passage hépatique. Chez le Rat et le Chien, un effet similaire est apparu avec une biodisponibilité absolue de 5 %. Après administration d'une dose unique de 25 mg, les taux plasmatiques maximums de 18 ng/ml sont atteints après deux heures. L'ingestion concomitante d'aliments augmente la biodisponibilité de 40 %.

### **Distribution**

Le volume de distribution de l'exemestane, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale est d'environ 20 litres. La cinétique est linéaire et la demi-vie terminale d'élimination est d'environ 24 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 90 % et est indépendante de la concentration. L'exemestane et ses métabolites ne se fixent pas aux cellules sanguines. L'exemestane ne s'accumule pas d'une façon inattendue après des doses répétées.

### **Métabolisme et excrétion**

L'exemestane est métabolisé par oxydation de la fonction méthylène en position 6 par l'isoenzyme CYP3A4 et/ou par réduction de la fonction 17-céto par l'aldocétoréductase après conjugaison. La clairance de l'exemestane est d'environ 500 l/h, sans tenir compte du facteur de correction de la biodisponibilité orale.

Les métabolites sont soit inactifs soit moins actifs que le composé parent pour l'inhibition de l'aromatase.

La quantité de substance éliminée sous forme inchangée dans les urines représente moins de 1 % de la dose. Après une semaine, des quantités égales (40 %) d'exemestane radiomarké au <sup>14</sup>C ont été retrouvées dans les urines et les fèces.

### **Populations spéciales**

#### Age :

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

#### Insuffisance rénale :

Chez les patientes présentant une insuffisance rénale grave (CLcr < 30 ml/min), l'exposition systémique à l'exemestane a été le double de celle observée chez les volontaires sains.

Etant donné le profil de tolérance de l'exemestane, aucun ajustement de dose n'est considéré comme nécessaire.

#### Insuffisance hépatique :

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

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

### **Etudes de toxicité :**

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

Les autres effets toxicologiques (sur le foie, les reins ou le système nerveux central) ont été uniquement observés pour des expositions considérées suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme si bien que leur apparition en clinique est peu probable.

### Mutagenèse :

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

### Toxicité sur la reproduction :

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

### Carcinogénéité :

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé : Silice colloïdale hydratée, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), polysorbate 80 .

Enrobage : Hypromellose, alcool polyvinylique, siméticone, macrogol 6000, saccharose, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), cire d'esters cétyliques, talc, cire de carnauba.

Encre d'impression : Alcool éthylique, gomme-laque, oxydes de fer noir (E172), oxyde de titane (E171).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

**PFIZER HOLDING FRANCE**  
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75668 PARIS CEDEX 14

## **8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

- 352 796-6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PDC/PVC-PVDC)

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

Sans objet.

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE

Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance :

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dénomination du médicament

**AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé**

Liste complète des substances actives et des excipients

**La substance active est :**

Exemestane..... 25 mg  
pour un comprimé

**Les autres composants sont :**

Noyau du comprimé : silice colloïdale hydratée, crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), polysorbate 80.

Enrobage : hypromellose, alcool polyvinylique, siméticone, macrogol 6000, saccharose, carbonate de magnésium léger, dioxyde de titane, parahydroxybenzoate de méthyle (E218), cire d'esters cétyle, talc, cire de carnauba.

Encre d'impression : alcool éthylique, gomme-laque, oxydes de fer noir (E172), oxyde de titane (E171).

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

**Titulaire**

**PFIZER HOLDING FRANCE**  
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75668 PARIS CEDEX 14

**Exploitant**

**PFIZER**  
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE  
75014 PARIS

**Fabricant**

**PHARMACIA ITALIA S.P.A.**  
ASCOLI PICENO  
I-63046 MARINO DEL TRONTO  
ITALIE

## 1. QU'EST-CE QUE AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

*Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique*

Comprimé enrobé, boîte de 30.

ANTI-HORMONES-INHIBITEURS ENZYMATIQUES

*Indications thérapeutiques*

AROMASINE est utilisé dans le traitement de certaines maladies du sein chez la femme ménopausée.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé ?

*Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament*

Sans objet.

*Contre-indications*

**Ne pas prendre AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé dans les cas suivants :**

- antécédents d'allergie connue à l'exemestane ou à l'un des autres composants,
- avant la ménopause,
- en cas de grossesse ou d'allaitement,
- en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption glucose/galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

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

*Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales*

**Prendre des précautions particulières avec AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé et consultez votre médecin si un traitement hormonal substitutif vous a déjà été prescrit ou si vous avez une maladie des reins ou du foie.**

Les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose devront avoir une évaluation de la densité minérale osseuse avant de débiter le traitement par Aromasine. Une surveillance étroite devra être réalisée.

*Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

*Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement*

### **Grossesse**

La prise d'AROMASINE est contre-indiquée en cas de grossesse.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Allaitement**

La prise d'AROMASINE est contre-indiquée en cas d'allaitement.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

*Sportifs*

Sans objet.

*Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines*

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

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines si vous vous sentez faible, somnolente ou pris de vertige pendant votre traitement avec AROMASINE.

*Liste des excipients à effet notoire*

**Excipients à effet notoire** : saccharose, parahydroxybenzate de méthyle.

*Interaction avec d'autres médicaments*

**Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

**3. COMMENT PRENDRE AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé ?**

*Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

*Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement*

**Posologie**

Dans tous les cas se conformer à l'ordonnance de votre médecin.

La posologie usuelle est de 1 comprimé à 25 mg par jour.

AROMASINE n'est pas recommandé chez l'enfant.

Si vous avez l'impression que l'effet d'AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

**Mode d'administration**

Le comprimé est à avaler avec un peu d'eau, de préférence après un repas et tous les jours à la même heure.

**Fréquence d'administration**

Sans objet.

**Durée du traitement**

La durée du traitement est déterminée par votre médecin.

*Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus d'AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé que vous n'auriez dû :**

*Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.*

*Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses*

**Si vous oubliez de prendre AROMASINE 25 mg , comprimé enrobé :**

Prenez-le aussitôt que vous vous en apercevez à moins qu'il soit temps de prendre le comprimé suivant, mais ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

*Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.*

*Risque de syndrome de sevrage*

**Effets pouvant apparaître lorsque le traitement par AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé est arrêté :**

Sans objet.

#### 4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

##### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé est susceptible d'avoir des effets indésirables :

- les effets indésirables les plus fréquents sont : insomnies, maux de tête, bouffées de chaleur, nausées, transpiration excessive, douleurs articulaires, fatigue, augmentation légère des enzymes hépatiques
- les autres effets indésirables fréquents sont : perte de l'appétit, dépression, douleurs (y compris douleur à l'abdomen), vomissements, constipation, digestion difficile, diarrhée, éruptions cutanées, perte des cheveux, oedèmes périphériques, vertiges, fourmillements et engourdissements de la main.
- les effets indésirables peu fréquents sont : somnolence, asthénie.

Lors des analyses biologiques, il est à noter que certains paramètres biologiques peuvent être modifiés notamment ceux liés à la fonction hépatique (foie) et le nombre de lymphocytes (une certaine catégorie de globules blancs circulant dans le sang) et des plaquettes.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

#### 5. COMMENT CONSERVER AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé ?

##### *Conditions de conservation et date de péremption*

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pas de précautions particulières de conservation

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte

Ne prenez pas AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé si vous constatez des signes visibles de détérioration.

##### *Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration*

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}