

## ANNEXE I

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé

19 NOV. 1999

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Exemestane ..... 25 mg

*pour un comprimé*

Pour les excipients, voir 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

## 4.1 Indications thérapeutiques

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 oestrogènes.

## 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.

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.

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

Aucune étude formelle d'interaction n'a été conduite. *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. Il est probable qu'une voie mineure dans le métabolisme de l'exemestane soit catalysée par le CYP3A4, et une diminution des taux plasmatiques d'exemestane par les inducteurs connus du CYP 3A4 ne peut être exclue.

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 section 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 les études cliniques conduites avec Aromasine, les effets indésirables étaient en général bénins à modérés. Le taux d'arrêt de traitement dû à des effets indésirables était de 2,8 % pour l'ensemble de la population recevant une dose standard de 25 mg. Les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure à 10 % étaient les bouffées de chaleur et les nausées. Les autres effets indésirables fréquents étaient une fatigue, une augmentation de la sudation et des vertiges.

Les autres effets indésirables moins fréquents, rapportés avec une fréquence supérieure ou égale à 2 % étaient des céphalées, des insomnies, des douleurs, des éruptions cutanées, des douleurs abdominales, une anorexie, des vomissements, une dépression, une alopecie, des œdèmes périphériques ou des membres inférieurs, une constipation et une dyspepsie.

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. Des cas de thrombocytopénies et de leucopénies ont été occasionnellement rapportés.

Une élévation des enzymes hépatiques et des phosphatases alcalines a été parfois observée. Dans l'étude pivot contrôlée, ces élévations sont apparues chez la majorité des patientes présentant des métastases hépatiques ou osseuses ou présentant d'autres altérations hépatiques. Ces modifications peuvent être ou non liées à l'utilisation d'Aromasine.

## 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  
ATC : L02BG05

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 %.

Dans une étude clinique randomisée, contrôlée et soumise à un panel indépendant de relecture des dossiers, 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.

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.

## 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

**Toxicité aiguë** : La toxicité aiguë d'exemestane per os est faible avec chez les rongeurs une DL<sub>50</sub> > 2 000 mg/kg et chez le Chien une bonne tolérance jusqu'à 1000 mg/kg.

**Toxicité chronique** : Dans les études de toxicité par administration répétée, les doses maximales tolérées après un traitement d'un an ont été de 50 mg/kg/jour chez le Rat et de 30 mg/kg/jour chez le Chien, ce qui a produit une exposition systémique approximativement 3 à 6 fois supérieure à celle observée en clinique à la dose de 25 mg/jour. Dans toutes les espèces étudiées et pour les deux sexes, il y a eu des effets sur les organes reproducteurs et leurs annexes qui étaient liés à l'activité pharmacologique de l'exemestane. 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 tératogénicité.

**Carcinogénicité** : Compte tenu de l'indication thérapeutique visée, aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec l'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, cire d'esters cétyliques, talc, cire de carnauba.

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

### 6.2 Incompatibilités

Aucune.

### 6.3 Durée de conservation

3 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Les comprimés sont conditionnés sous plaquette thermoformée en PVC/PVDC et feuille d'aluminium recouverte d'un film PVDC .

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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

Aucune précaution particulière d'emploi/ de manipulation.

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

Pharmacia & Upjohn  
B.P. 210  
78051 SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES Cedex

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

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION****10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

---

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I

**ANNEXE III B  
NOTICE**

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**  
*Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.*  
*Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.*  
*Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort , même si elle présente les mêmes symptômes que vous.*

**AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé**

- *La substance active est l'exemestane.*
- *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, cire d'esters cétyliques, talc, cire de carnauba.

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

***Titulaire et Exploitant :***

PHARMACIA & UPJOHN  
 B.P. 210  
 78051 SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES Cedex

***Fabricant :***

PHARMACIA & UPJOHN  
 Ascoli Piceno  
 I-63046 Marino Del Tronto

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

Comprimé enrobé, boîte de 30  
 ANTIHORMONES-INHIBITEURs ENZYMATIQUES L02BG

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

## 2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT DE PRENDRE AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé

**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.

**Prendre des précautions particulières** avec AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé, et consultez votre médecin si un traitement hormonal substitutif vous a déjà été prescrit.

### **Grossesse**

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

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

### **Allaitement**

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

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

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

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

### **Liste des excipients à effet notoire :**

Sans objet.

### **Interactions avec 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 ?

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.*

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

La durée du traitement est déterminée par votre médecin.

Si vous avez pris plus d'AROMASINE 25 mg, comprimé enrobé que vous n'auriez dû :  
*Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.*

**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.*

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

*Sans objet*

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

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

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- bouffées de chaleur,
- sensation / état nauséeux.

Les autres effets indésirables fréquents sont :

- fatigue,
- vertiges,
- transpiration excessive.

Les effets indésirables les moins fréquents sont :

- maux de tête,
- insomnies,
- douleurs (y compris douleur à l'abdomen),
- éruptions cutanées,
- perte de l'appétit,
- vomissements,
- dépression,
- perte des cheveux,
- œdèmes localisés,
- constipation,
- digestion difficile.

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).

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

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

*Pas de précautions particulières de conservation*

*Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants*

*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.

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