

MENTIONS LEGALES LONGUES

AROMASINE® 25 MG, COMPRIME ENROBE

DENOMINATION DU MEDICAMENT : AROMASINE® 25 mg, comprimé enrobé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Exemestane : 25 mg pour un comprimé. Excipients : voir « Données pharmaceutiques ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé enrobé, blanc cassé, rond, biconvexe avec les chiffres « 7663 » imprimés sur un côté. **DONNÉES CLINIQUES :**

- **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.
- **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 des 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques). *Enfants :* L'utilisation n'est pas recommandée chez l'enfant. **CTJ :** 4,81 €. • **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.
- **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 d'un 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 ostéo-densitométrie 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 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.
- **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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques) 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_{max}) 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.
- **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

MENTIONS LEGALES LONGUES
AROMASINE® 25 MG, COMPRIME ENROBE

réalisées chez l'animal (cf. Données de sécurité précliniques). 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. • **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. • **Effets indésirables** : Dans toutes les études cliniques, Aromasine a généralement été bien toléré, les effets indésirables étaient généralement bénins à modérés. Le taux d'arrêt de 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 une 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* : éruption cutanée transitoire, alopecie – **Affections des muscles squelettiques et des os** : *Très fréquents* : douleurs articulaires et musculosquelettiques (incluent : arthralgie et, moins fréquemment, douleurs au niveau des membres, ostéoarthrite, douleurs dorsales, arthrite, myalgie et raideurs articulaires). - **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Très fréquents* : fatigue ; *Fréquents* : douleurs, oedèmes périphériques, *Peu fréquents* : asthénie - **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé, des cas de thrombocytopenies 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 lymphocytopenie. 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 événements indésirables et affections prédéfinis dans l'étude sur le cancer du sein à un stade précoce (IES), quelle que soit la causalité, rapportés chez des patientes sous traitement et jusqu'à 30 jours après l'arrêt de celui-ci.

Evénements indésirables et affections	Exemestane (n = 2252)	Tamoxifène (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 %)

MENTIONS LEGALES LONGUES
AROMASINE® 25 MG, COMPRIME ENROBE

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 %)

• **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/m². 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.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : • **Propriétés pharmacodynamiques** : **Classe pharmacothérapeutique** : 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 d'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

MENTIONS LEGALES LONGUES

AROMASINE® 25 MG, COMPRIME ENROBE

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 Population	Exemestane Evénements/N (%)	Tamoxifène Evénements/N (%)	Hazard ratio (95% IC)	valeur de p*
Survie sans maladie^a				
Ensemble des patientes	213 /2352 (9,1%)	306 /2372 (12,9%)	0,69 (0,58-0,82)	0,00003
patientes RE+	164 /2008 (8,2%)	248 /2011 (12,3%)	0,65 (0,53-0,79)	0,00001
Cancer du sein controlatéral				
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
Survie sans cancer du sein^b				
Ensemble des patientes	171 /2352 (7,3%)	262 /2372 (11,0%)	0,65 (0,54-0,79)	<0,00001
patientes RE+	128 /2008 (6,4%)	215 /2011 (10,7%)	0,58 (0,47-0,73)	<0,00001
Survie sans récurrence à distance^c				
Ensemble des patientes	142 /2352 (6,0%)	204 /2372 (8,6%)	0,70 (0,56-0,86)	0,00083
patientes RE+	107 /2008 (5,3%)	163 /2011 (8,1%)	0,65 (0,51-0,83)	0,00048
Survie globale^d				
Ensemble des patientes	116 /2352 (4,9%)	137 /2372 (5,8%)	0,86 (0,67-1,10)	0,22962
patientes RE+	90 /2008 (4,5%)	104 /2011 (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

^a La survie sans maladie est définie comme étant la première apparition de récurrence locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès de toute cause ;

^b La survie sans cancer du sein est définie comme étant la première survenue de récurrence locale ou à distance, de cancer du sein controlatéral ou de décès due au cancer du sein ;

^c La survie sans récurrence à distance est définie comme étant la première survenue de récurrence à distance ou de décès due au cancer du sein ;

^d 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 significativement 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. • **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 20 000 litres. La cinétique est linéaire et la

MENTIONS LEGALES LONGUES
AROMASINE® 25 MG, COMPRIME ENROBE

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 radiomarqué au ¹⁴ 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.

• **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. **Carcinogénicité** : Dans une étude de carcinogénicité 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 carcinogénicité 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.

• DONNÉES PHARMACEUTIQUES : • **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).

• **Durée de conservation** : 3 ans. • **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. • **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC). • **Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination** : Pas d'exigences particulières. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : Boîte de 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVDC/PVC-PVDC) : n°352 796.6. **PRIX** : 144,15 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : **Liste I**. - Remb. Séc. Soc. à 100 % - Collect. **EXPLOITANT** : PFIZER - 23-25, Av du Dr. Lannelongue, 75014 Paris - Tél (Information médicale) :

MENTIONS LEGALES LONGUES
AROMASINE® 25 MG, COMPRIME ENROBE

01.58.07.34.40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 13 décembre 2005. Version n° 001-01/10