

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FARESTON 60 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 60 mg de torémifène (sous forme de citrate).

Excipients à effet notable : un comprimé contient 28,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Comprimé blanc, rond, plat avec chanfrein, marqué du code TO 60 sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. L'administration de Fareston n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux estrogènes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 60 mg par jour.

Insuffisance rénale

Ne justifie aucun ajustement de posologie.

Insuffisance hépatique

Le torémifène doit être administré avec précaution chez les patientes atteintes (cf. rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée du Fareston dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Le torémifène est administré par voie orale. Le torémifène peut être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

- La présence d'une hyperplasie de l'endomètre et l'insuffisance hépatique sévère sont des contre-indications à l'utilisation au long cours du torémifène.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tant dans les investigations précliniques que chez l'être humain, des effets électrophysiologiques cardiaques ont été observés suite à l'exposition au torémifène, sous forme de prolongation de l'intervalle QT. Pour des raisons de sécurité médicamenteuse, le torémifène est donc contre-indiqué chez les patientes présentant :
 - un allongement congénital ou acquis de l'intervalle QT,

- des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée
- une bradycardie cliniquement significative
- une insuffisance cardiaque par réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche cliniquement significative,
- des antécédents de troubles du rythme cliniquement significatifs.

Le torémifène ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT (voir également rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un examen gynécologique à la recherche d'une anomalie endométriale pré-existante est nécessaire avant la mise en route du traitement. Ensuite une surveillance gynécologique doit être réalisée au moins une fois par an. Les patientes présentant un risque supplémentaire de cancer de l'endomètre tel qu'une hypertension, un diabète, un indice de masse corporelle élevé (>30) ou ayant des antécédents de traitement hormonal substitutif, devront être suivies attentivement (voir rubrique 4.8).

Des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie ont été rapportés. La numération érythrocytaire, le nombre de globules blancs et la numération plaquettaire doivent être surveillés pendant l'utilisation de Fareston.

Des cas d'atteinte hépatique, dont des élévations des enzymes hépatiques (> à 10 fois la limite supérieure des valeurs normales), des hépatites et des ictères ont été rapportés avec le torémifène. La plupart de ces effets, sont survenus au cours des premiers mois de traitement. Le profil des atteintes hépatiques était principalement hépatocellulaire.

Le torémifène ne devra pas être administré chez les patientes ayant des antécédents de troubles thromboemboliques sévères (voir rubrique 4.8).

Fareston a entraîné un allongement dose-dépendant de l'intervalle QTc sur l'électrocardiogramme de certaines patientes. L'information suivant sur la prolongation de QT est particulièrement importante (pour les contre-indications, voir rubrique 4.3).

Une étude clinique à 5 bras parallèles (placebo, moxifloxacine 400 mg, torémifène 20 mg, 80 mg et 300 mg), a été réalisée sur 250 sujets de sexe masculin afin de caractériser les effets du torémifène sur la durée de l'intervalle QTc. Les résultats de cette étude indiquent un effet nettement positif dans le bras 80 mg avec un allongement de 21 à 26 ms. Quant au bras 20 mg, cet effet est également significatif, selon les directives de l'ICH, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance de 10 à 12 ms. Ces résultats indiquent un effet important dose-dépendant. Les femmes ayant tendance à avoir initialement un intervalle QTc plus long par rapport aux hommes, elles peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent le QTc. Les patientes âgées risquent également d'être plus sensibles aux effets du médicament sur l'intervalle QT.

Fareston doit être utilisé avec précaution chez les patientes présentant des conditions pro-arythmogènes (surtout les patientes âgées) telle qu'une ischémie myocardique aiguë ou un allongement de l'intervalle QT, ce qui peut contribuer à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire (incluant les torsades de pointes) et un arrêt cardiaque (voir également la rubrique 4.3).

En cas de survenue de signes ou des symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque sous Fareston, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué.

Si l'intervalle QTc est > 500 ms, Fareston ne doit pas être utilisé.

Les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque décompensée ou d'angine de poitrine sévère devront être étroitement surveillées.

Les patientes présentant des métastases osseuses devront également être suivies attentivement en raison de la possibilité de survenue d'une hypercalcémie en début de traitement.

Aucune donnée clinique n'est actuellement disponible chez les patientes présentant un diabète instable, dont l'état général est gravement altéré ou présentant une insuffisance cardiaque.

Les comprimés de Fareston contiennent du lactose (28,5 mg/comprimé). Les patientes ayant une galactosémie congénitale, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en lactase ne devraient pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu avec Fareston et les médicaments suivants et d'autres produits médicamenteux susceptibles d'induire un allongement de l'intervalle QTc. Cet effet peut entraîner une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Il est donc contre-indiqué de co-administrer Fareston avec l'un des médicaments suivants (voir également rubrique 4.3) :

- antiarythmiques de classe IA (par exemple : quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ou
- antiarythmiques de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide),
- neuroleptiques (par exemple : phénothiazines, pimozide, sertindole, halopéridol, sultopride), certains agents antimicrobiens (moxifloxacine, érythromycine IV, pentamidine, antipaludéens, particulièrement halofantrine),
- certains antihistaminiques (terfénadine, astémizole, mizolastine),
- autres (cisapride, vincamine IV, bépridil, diphémanil).

Les médicaments diminuant l'élimination rénale du calcium (c.-à-d. diurétiques thiazidiques) peuvent augmenter le risque d'hypercalcémie.

Les inducteurs enzymatiques (phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine) peuvent accélérer le métabolisme du torémifène et diminuer la concentration plasmatique en médicament. Il pourra alors être nécessaire de doubler la dose quotidienne du produit.

Il existe une interaction connue entre les antiestrogènes et les anticoagulants type warfarine, entraînant un allongement important du temps de saignement. On évitera l'utilisation concomitante du torémifène et des anticoagulants.

Le métabolisme du torémifène est théoriquement inhibé par les médicaments connus pour inhiber le système enzymatique du CYP 3A qui est jugé responsable de son métabolisme. On peut citer, par exemple, les antifongiques imidazolés (kétoconazole) ; d'autres agents antifongiques (itraconazole, voriconazole, posaconazole) ; les inhibiteurs de protéases (ritonavir, nelfinavir) ; les macrolides (clarithromycine, érythromycine, télichromycine). L'utilisation concomitante de ces médicaments avec le torémifène devra être envisagée avec précaution.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de Fareston chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

Fareston ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Chez le rat, on a constaté une diminution de la courbe pondérale des nouveaux-nés pendant l'allaitement.

Fareston ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Le torémifène est réservé à la femme ménopausée.

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

Le torémifène n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : bouffées de chaleur, sueurs, saignements vaginaux, leucorrhée, fatigue, rash, prurit, nausées, étourdissements et dépression. Ils sont habituellement légers à modérés et sont essentiellement liés à l'action hormonale du torémifène.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit :

Très fréquent : ($\geq 1/10$)

Fréquent : ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent : ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare : ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare : ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)					cancer de l'endomètre	
Affections hématologiques et du système lymphatique						thrombocytopénie, anémie et leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition			perte de l'appétit			
Affections psychiatriques		dépression	insomnie			
Affections du système nerveux		étourdissement	céphalée			
Affections oculaires					opacité temporaire de la cornée	
Affections de l'oreille et du labyrinthe				vertige		
Affections vasculaires	bouffées de chaleur		accidents thrombo-emboliques			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée			
Affections gastro-		nausée,	constipation			

intestinales		vomissements				
Affections hépatobiliaires				augmenta-tion des transa-minases	ictère	hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	sueur	rash, démangeaisons			alopécie	
Affections des organes de reproduction et du sein		saignements utérins, leucorrhée	hypertrophie de l'endomètre	polypes de l'endomètre	hyperplasie de l'endomètre	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, œdème	prise de poids			

Les accidents thromboemboliques comprennent les thromboses veineuses profondes les thrombophlébites et les embolies pulmonaires (voir rubrique 4.4).

Des modifications des enzymes hépatiques (augmentation des transaminases) ont été observées sous traitement par le torémifène et, dans de très rares cas, des anomalies plus graves de la fonction hépatique (ictère).

Quelques cas d'hypercalcémie ont été rapportés en début de traitement chez des patientes présentant des métastases osseuses.

Une hypertrophie de l'endomètre peut se développer au cours du traitement en raison de l'action hormonale (estrogénique partielle) du torémifène. Il existe une augmentation du risque de modification de l'endomètre y compris des hyperplasies, de polypes et de cancer. Cela peut être lié au mécanisme sous-jacent / à la stimulation estrogénique (voir rubrique 4.4).

Fareston allonge l'intervalle QT de façon dose-dépendante (voir également rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des vertiges, céphalées et étourdissements ont été observés lors d'études chez des sujets volontaires sains à la dose de 680 mg/jour. Il faut également tenir compte du risque d'allongement de l'intervalle QTc lié à la dose de Fareston en cas de surdosage. Il n'existe aucun antidote spécifique et le traitement est symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antiestrogènes, code ATC : L02BA02

Le torémifène est un dérivé non-stéroïdien du triphényléthylène. Comme les autres composés de cette famille, le tamoxifène et le clomifène, le torémifène se lie aux récepteurs aux estrogènes et peut exercer des effets estrogéniques, antiestrogéniques ou les deux selon la durée du traitement, l'espèce animale étudiée, le sexe, l'organe-cible et l'objectif choisi. Toutefois, en règle générale, les dérivés non-stéroïdiens du triphényléthylène exercent essentiellement une action antiestrogénique chez le rat et chez l'homme et estrogénique chez la souris.

Chez les patientes ménopausées atteintes de cancer du sein, le traitement par le torémifène est associé à une diminution modérée de la cholestérolémie totale et de la teneur plasmatique en lipoprotéines de basse densité (LDL).

Le torémifène se lie spécifiquement aux récepteurs aux estrogènes, agissant en compétition avec l'estradiol, et il inhibe la synthèse d'ADN et la réplication cellulaire induite par les estrogènes. Dans certains cancers expérimentaux et/ou après administration de doses élevées, le torémifène provoque des effets antitumoraux non estrogène-dépendants.

L'action antitumorale du torémifène dans le cancer du sein est essentiellement liée à son effet antiestrogénique, bien que d'autres mécanismes d'action (effet sur l'expression des oncogènes, sécrétion de facteurs de croissance, induction d'apoptose et influence sur la cinétique du cycle cellulaire) peuvent également être impliqués dans l'activité antitumorale du produit.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le torémifène est facilement absorbé après administration orale. Le pic de concentration sérique apparaît en moyenne en 3 heures (extrêmes : 2 à 5 heures). L'alimentation n'a pas d'effet sur l'absorption mais peut retarder l'atteinte du pic sérique de 1,5 à 2 heures. Ces modifications ne sont pas cliniquement significatives.

Distribution

La courbe de concentration plasmatique est biphasique. La demi-vie de distribution est de 4 heures (extrêmes : 2 à 12 heures), et celle de la phase d'élimination de 5 jours (extrêmes : 2 à 10 jours). Les paramètres de distribution (CL et Vd) n'ont pu être déterminés en l'absence d'étude par voie intraveineuse. Le torémifène est essentiellement lié aux protéines plasmatiques (> 99,5 %), principalement à l'albumine. Le torémifène présente une cinétique sérique linéaire lorsqu'il est administré per os à la dose quotidienne de 11 à 680 mg. La concentration moyenne en torémifène à l'état d'équilibre est de 0,9 µg/ml (0,6 à 1,3 µg/ml) après administration de la dose de 60 mg / jour.

Biotransformation

Le torémifène est totalement métabolisé. Chez l'homme, son principal métabolite est le N-déméthyl-torémifène, dont la demi-vie est de 11 jours (extrêmes : 4 à 20 jours). La concentration en métabolite à l'état d'équilibre est environ deux fois supérieure à celle de la substance mère. Son activité antiestrogénique est similaire à celle du torémifène, mais son activité anti-tumorale est plus faible.

Sa liaison aux protéines plasmatiques est plus importante encore que celle du torémifène, dépassant 99,9 %. Trois métabolites mineurs ont été détectés dans le sérum humain : le déaminohydroxy-torémifène, le 4-hydroxy-torémifène, et le N,N-didéméthyl-torémifène. En dépit de leurs propriétés hormonales intéressantes, ces métabolites du torémifène sont présents à des concentrations trop faibles pour jouer un rôle biologique important.

Élimination

Le torémifène est éliminé essentiellement sous forme métabolisée dans les fèces. Une circulation entéro-hépatique est probable. Environ 10 % de la dose administrée est éliminée dans l'urine sous forme métabolisée. L'élimination étant lente, les concentrations sériques à l'état d'équilibre sont atteintes en 4 à 6 semaines.

Caractéristiques cliniques

Il n'existe aucune corrélation entre l'activité antitumorale et les concentrations sériques à la dose recommandée de 60 mg/jour.

On ne dispose d'aucune information sur l'existence d'un métabolisme polymorphe. On sait que le complexe enzymatique responsable du métabolisme du torémifène chez l'homme est l'oxydase à fonction mixte dépendant du cytochrome hépatique P450. La principale voie métabolique, la N-déméthylation, dépend essentiellement du CYP 3A.

La pharmacocinétique du torémifène a été étudiée au cours d'une étude en ouvert comprenant 4 groupes parallèles de 10 patientes : volontaires saines, patientes ayant une insuffisance hépatique (activité ASAT moyenne : 57 U/L – activité ALAT moyenne : 76 U/L - activité gamma GT moyenne : 329 U/L) ou une fonction hépatique stimulée (administration concomitante d'antiépileptiques - activité ASAT moyenne : 25 U/L - activité ALAT moyenne : 30 U/L - activité gamma GT moyenne : 91 U/L) et patientes ayant une insuffisance rénale (créatinine: 176 μ mol/L). Les paramètres pharmacocinétiques des patientes souffrant d'insuffisance rénale n'ont pas été modifiés de manière significative, par rapport à ceux observés chez les volontaires saines. L'élimination du torémifène et de ses métabolites a été augmentée de manière significative chez les patientes à fonction hépatique stimulée et diminuée chez les patientes souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3 Données de sécurité précliniques

La toxicité aiguë du torémifène est faible, avec une DL50 par voie orale supérieure à 2000 mg/kg chez la souris et le rat. Dans les études de toxicité répétée, la principale cause de décès chez le rat a été une dilatation gastrique. Dans les études de toxicité aiguë et chronique, les principales observations ont été liées aux effets hormonaux du produit, et les autres effets n'ont pas été significatifs sur le plan toxicologique. Chez le rat, le torémifène n'a entraîné aucun effet génotoxique ni carcinogène. Chez la souris, les estrogènes induisent des tumeurs testiculaires et ovariennes ainsi que des ostéosarcomes et une hyperostose. Chez la souris, le torémifène exerce une action de type estrogénique, spécifique de l'espèce, et induit des tumeurs similaires. Ces résultats semblent peu pertinents à la tolérance du produit chez l'homme, chez lequel le torémifène a une action principalement antiestrogénique.

Des études non cliniques *in vitro* et *in vivo* ont confirmé le potentiel du torémifène et de son métabolite à prolonger la repolarisation cardiaque ; ceci peut être attribué au blocage des canaux hERG.

In vivo chez le singe, des concentrations plasmatiques élevées ont causé un allongement de 24 % de l'intervalle QTc, ce qui concorde avec les résultats observés chez l'être humain.

Par ailleurs, la C_{max} observée chez les singes (1800 ng/ml) est le double de la C_{max} moyenne observée chez l'être humain à une dose quotidienne de 60 mg.

Des études sur le potentiel d'action réalisées sur le cœur isolé de lapin ont montré que les changements électrophysiologiques cardiaques induits par le torémifène apparaissent à des concentrations environ 10 fois supérieures à la concentration plasmatique thérapeutique en produit libre calculée chez l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Lactose monohydraté
Povidone
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Plaquette (film de PVC vert et feuille d'aluminium) dans une boîte cartonnée.
Boîte de 30 comprimés et 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlande

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/1/96/004/001
EU/1/96/004/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

14 février 1996/2 février 2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

Des informations détaillées concernant ce produit médical sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) - <http://www.ema.europa.eu>