

## **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).

Excipient(s) à effet notable : un comprimé contient 28,5 mg de lactose (sous forme monohydratée). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé.

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

## **4. INFORMATIONS 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**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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.

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 préexistante 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.

#### Excipients

Les comprimés de Fareston contiennent du lactose. Les patientes ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne devraient pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

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

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)
- 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, bépripil, 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 Fertilité, 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 nouveau-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**

Fareston n'a aucun effet ou un effet négligeable 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			Hypertriglycémie
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-intestinales		Nausée, vomissements	Constipation			
Affections hépatobiliaires				Augmentation des transaminases	Ictère	Hépatite, stéatose hépatique
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 : Thérapeutique endocrine, 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-didésméthyl-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  $\mu$ 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 préclinique**

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 extérieur**

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 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

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

Date de première autorisation : 14 février 1996  
Date du dernier renouvellement : 2 février 2006

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

<{MM/AAAA}>

<{JJ/MM/AAAA}>

<{JJ mois AAAA}>

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlande

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE  
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**EMBALLAGE EXTERIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fareston 60 mg, comprimés  
torémifène

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Lactose monohydraté.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé

30 comprimés  
100 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Sans objet.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP :

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/96/004/001 : 30 comprimés  
EU/1/96/004/002 : 100 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Fareston 60 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC {numéro} [code produit]  
SN {numéro} [numéro de série]  
NN {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]>



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Fareston 60 mg  
torémifène

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Orion Corporation

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**5. AUTRE**

Sans objet.

## **B. NOTICE**

## **Notice : Information du patient**

### **Fareston 60 mg, comprimés** torémifène

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ? :**

1. Qu'est-ce que Fareston et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fareston
3. Comment prendre Fareston
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Fareston
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Fareston et dans quels cas est-il utilisé**

Fareston contient le principe actif torémifène, un antiestrogène. Fareston est utilisé dans le traitement de certains types de tumeurs du sein chez la femme ménopausée.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fareston**

##### **Ne prenez jamais Fareston**

si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6) ;

si vous avez une augmentation de l'épaisseur de la paroi de l'utérus ;

si vous avez des problèmes de foie sévères ;

si vous présentez certaines modifications anormales de l'électrocardiogramme (ECG, enregistrement du tracé électrique du cœur) d'origine congénitale ou pathologique ;

si vous avez un déséquilibre électrolytique, notamment un taux faible de potassium dans le sang (hypokaliémie) non corrigé par un traitement médical ;

si vous avez un rythme cardiaque très lent (bradycardie) ;

si vous souffrez d'insuffisance cardiaque ;

si vous avez eu des anomalies du rythme cardiaque (arythmie) ou si vous prenez d'autres médicaments susceptibles d'avoir un impact sur le cœur (reportez-vous à la rubrique 2 « Autres médicaments et Fareston »).

Ceci est dû au fait que Fareston peut affecter votre cœur en retardant la conduction des signaux électriques qui contrôlent le rythme cardiaque (allongement de l'intervalle QT).

##### **Avertissements et précautions**

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant un traitement par Fareston :

- si vous avez un diabète instable ;
- si votre état général est sévèrement détérioré ;

- si vous avez des antécédents de maladies associées à la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins, par exemple dans les poumons (embolie pulmonaire) ou dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde) ;
- si vous développez des anomalies du rythme cardiaque sous traitement par Fareston. Votre médecin vous conseillera peut-être d'arrêter le traitement et effectuera un examen médical appelé ECG pour vérifier le fonctionnement de votre cœur (reportez-vous à la rubrique 2 « Ne prenez jamais Fareston ») ;
- si vous présentez toute maladie cardiaque, y compris des douleurs thoraciques (angine de poitrine) ;
- si votre cancer s'est propagé aux os (métastases osseuses), car les taux sanguins de calcium peuvent augmenter au début du traitement par Fareston. Votre médecin vous soumettra à des examens de suivi réguliers ;
- si vous avez été diagnostiquée avec une intolérance à certains sucres, comme le lactose (reportez-vous à la rubrique 2, « Fareston contient du lactose »).

Vous devrez passer un examen gynécologique avant l'instauration du traitement par Fareston et au moins une fois par an par la suite. Votre médecin effectuera régulièrement des examens médicaux si vous présentez une tension artérielle élevée ou un diabète, si vous avez reçu une hormonothérapie substitutive ou si vous êtes obèse (IMC >30).

### **Autres médicaments et Fareston**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. La dose de certains médicaments doit être ajustée pendant le traitement par Fareston. Avertissez notamment votre médecin si vous prenez l'un des quelconque médicaments suivants :

- Médicaments utilisés pour diminuer le volume sanguin par élimination de l'eau et du sodium contenus dans le sang (diurétiques de type thiazidiques) ;
- Médicaments utilisés pour prévenir la coagulation sanguine, comme la warfarine ;
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie comme la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital ;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques comme le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole
- Médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes (antibiotiques), comme l'érythromycine, la clarithromycine et la télicycline ;
- Médicaments utilisés pour traiter les infections virales comme le ritonavir et le nelfinavir.

Ne prenez pas Fareston avec les médicaments suivants en raison du risque accru de modification de votre rythme cardiaque (reportez-vous à la rubrique 2, « Ne prenez jamais Fareston ») :

- Médicaments utilisés pour traiter des anomalies du rythme cardiaque (antiarythmiques), comme la quinidine, l'hydroquinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide et l'ibutilide
- Médicaments utilisés pour traiter des troubles mentaux et comportementaux (neuroleptiques), comme les phénothiazines, le pimozide, le sertindole, l'halopéridol, et le sultopride
- Médicaments utilisés pour traiter des infections (antimicrobiens) comme la moxifloxacine, l'érythromycine (en perfusion), la pentamidine et des antipaludéens (particulièrement l'halofantrine)
- Certains médicaments utilisés pour traiter des allergies comme la terfénadine, l'astémizole et la mizolastine)
- Autres médicaments concernés : cisapride, vincamine par voie intraveineuse, buprénorphine, diphémanil.

Si vous êtes hospitalisée ou si un nouveau médicament vous est prescrit, prévenez le médecin que vous prenez Fareston.

### **Grossesse et allaitement**

Fareston ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou l'allaitement.

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

Fareston n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Fareston contient du lactose**

Fareston contient 28,5 mg de lactose (sous forme monohydratée) par comprimé. Si vous avez une intolérance connue à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **Autres excipients**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, cela signifie qu'il est essentiellement sans sodium.

## **3. Comment prendre Fareston**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. La dose recommandée est de un comprimé à 60 mg par jour par voie orale. Fareston peut être pris avec ou sans nourriture.

### **Si vous avez pris plus de Fareston que vous n'auriez dû**

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche. Les symptômes du surdosage peuvent comprendre des sensations de vertige et des maux de tête.

### **Si vous oubliez de prendre Fareston**

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante comme d'habitude et continuez le traitement comme prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous oubliez plusieurs doses, informez votre médecin et suivez ses instructions.

### **Si vous arrêtez de prendre Fareston**

Le traitement par Fareston doit être arrêté seulement sur les conseils d'un médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### Très fréquents (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- Bouffées de chaleur, sueurs.

### Fréquents (peut affecter de 1 à 10 personnes)

- Fatigue, sensations de vertige, dépression
- Nausées (haut-le-cœur), vomissements
- Rash, démangeaisons, œdème (gonflement)
- Saignements utérins, pertes blanches.

### Peu fréquents (peut affecter de 1 à 100 personnes)

- Maux de tête, troubles du sommeil
- Prise de poids, constipation, perte d'appétit
- Épaississement de la paroi de l'utérus (hypertrophie endométriale)
- Formation d'un caillot sanguin, par exemple dans les poumons (événements thromboemboliques)
- Essoufflement.

Pares (peut affecter de 1 à 1 000 personnes)

- Sensation d'avoir la tête qui tourne (vertige)
- Excroissances locales dans la paroi de l'utérus (polypes de l'endomètre)
- Augmentation de l'activité de certaines enzymes du foie (transaminases hépatiques).

Très rares (peut affecter de 1 à 10 000 personnes)

- Modifications de la paroi de l'utérus (endomètre), cancer de la paroi de l'utérus (cancer de l'endomètre)
- Chute des cheveux (alopécie)
- Voile à la surface de l'œil (opacité temporaire de la cornée)
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère).

Indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Nombre faible de globules blancs qui sont importants pour lutter contre les infections (leucopénie)
- Nombre faible de globules rouges (anémie)
- Nombre faible de plaquettes (thrombocytopénie)
- Inflammation du foie (hépatite)
- des taux sanguins élevés de triglycérides, un type de graisse.

Vous devez immédiatement prévenir votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes suivants :

- Gonflement ou sensibilité dans les mollets
- Essoufflement inexpliqué ou douleur soudaine dans la poitrine
- Saignements vaginaux ou changements dans les pertes vaginales.

Fareston provoque certaines modifications anormales de l'enregistrement de l'activité électrique du cœur (électrocardiogramme ou ECG). Reportez-vous à la rubrique 2, « Avertissements et précautions ».

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**5. Comment conserver Fareston**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

**6. Contenu de l'emballage et autres informations**

**Ce que contient Fareston**

- La substance active est le torémifène ; chaque comprimé contient 60 mg (sous forme de citrate)

- Les autres composants : amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone, glycolate d'amidon sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

### **Comment se présente Fareston et contenu de l'emballage extérieur**

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

30 et 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finlande

### **Fabricant**

Orion Corporation Orion Pharma  
Joensuunkatu 7  
FI-24100 Salo  
Finlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Orion Corporation  
Tél/Tel: +358 10 4261

#### **Lietuva**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **България**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Orion Corporation  
Tél/Tel: +358 10 4261

#### **Česká republika**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Magyarország**

Orion Corporation  
Tel.: +358 10 4261

#### **Danmark**

Orion Corporation  
Tlf: +358 10 4261

#### **Malta**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Deutschland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Nederland**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Eesti**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Norge**

Orion Corporation  
Tlf: +358 10 4261

#### **Ελλάδα**

Orion Corporation  
Τηλ: +358 10 4261

#### **Österreich**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **España**

Orion Corporation  
Tel: +358 10 4261

#### **Polska**

Orion Corporation  
Tlf: +358 10 4261

**France**

Orion Pharma

Tél: +33 (0) 1 85 18 00 00

**Portugal**

Orion Corporation

Tel: +358 10 4261

**Hrvatska**

Orion Corporation

Tel.: +358 10 4261

**România**

Orion Corporation

Tel: +358 10 4261

**Ireland**

Orion Corporation

Tlf: +358 10 4261

**Slovenija**

Orion Corporation

Tel: +358 10 4261

**Ísland**

Orion Corporation

Sími: +358 10 4261

**Slovenská republika**

Orion Corporation

Tel: +358 10 4261

**Italia**

Orion Pharma S.r.l.

Tel: + 39 02 67876111

**Suomi/Finland**

Orion Corporation

Puh./Tel: +358 10 4261

**Κύπρος**

Orion Corporation

Τηλ: +358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB

Tel: +46 8 623 6440

**Latvija**

Orion Corporation

Tel: +358 10 4261

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est****Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>



#### **ANNEXE IV**

#### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES CONDITIONS DE(S) L'AUTORISATION(S) DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR (s) (rapport périodique actualisé de sécurité) concernant le torémifène, les conclusions scientifiques du PRAC établies par celui-ci sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hypertriglycémie dans la littérature et des cas issus de la notification spontanée, y compris certains cas présentant une relation temporelle étroite, un dé-challenge et un re-challenge positifs et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'une relation de causalité entre le torémifène et l'hypertriglycémie est au moins une possibilité raisonnable.

Le PRAC a conclu que les informations relatives aux produits contenant du torémifène doivent être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales et les motifs de cette recommandation.

## **Motifs de la modification des conditions de l'autorisation de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques concernant le torémifène, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicament(s) contenant du torémifène demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées aux informations sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché.