

Communication directe aux Professionnels de santé concernant Fareston® (torémifène) et un effet dose-dépendant d'allongement du segment QT.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), les laboratoires Orion Pharma et HRA Pharma souhaitent vous informer que le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) va être mis à jour afin d'inclure de nouvelles données relatives au risque d'allongement du segment QT associé au torémifène. Fareston à la posologie de 60 mg/jour est approuvé pour le traitement de première intention du cancer du sein hormono-sensible métastaté de la femme ménopausée.

Résumé

Des données précliniques et cliniques ont permis de mettre en évidence, après exposition au torémifène, des troubles de la conduction cardiaque sous forme d'allongement du segment QT. En conséquence :

- **Le torémifène est désormais contre-indiqué chez les patientes présentant :**
 - **un allongement congénital ou acquis du segment QT,**
 - **des troubles hydroélectrolytiques, en particulier une hypokaliémie non corrigée**
 - **une bradycardie avec signes cliniques**
 - **une insuffisance cardiaque symptomatique associée à une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche**
 - **des antécédents de troubles du rythme symptomatiques**
- **Le torémifène ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments provoquant un allongement de l'intervalle QT.**
- **Le torémifène doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs pro-arythmogènes (surtout les patients âgés) comme une ischémie aiguë myocardique ou un allongement de l'intervalle QT, car ces facteurs peuvent favoriser le risque d'arythmie ventriculaire (et notamment de torsades de pointes) et d'arrêt cardiaque.**
- **En cas de survenue de signes ou de symptômes évocateurs d'une arythmie cardiaque au cours d'un traitement par Fareston, le traitement doit être arrêté et un ECG de contrôle effectué.**

Les informations relatives au produit (RCP – Résumé des Caractéristiques du Produit) ont été mises à jour (sections 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 et 5.3) afin d'inclure ces données (voir Annexe pour le RCP et la Notice). La décision de la Commission européenne sur la mise en œuvre de ce changement est en attente.

Informations complémentaires sur la sécurité

Le développement de torémifène (à des doses de 20mg et 80mg/j) dans d'autres indications a conduit à réaliser de nouvelles études précliniques et cliniques évaluant le risque d'allongement de l'espace QT.

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

Une étude clinique de QT comportant 5 bras parallèles (placebo, moxifloxacine 400 mg, torémifène 20 mg, 80 mg et 300 mg) a été conduite sur 250 sujets de sexe masculin. Les résultats de cette étude montrent qu'un allongement de l'espace QT est observé avec le torémifène dès 20 mg/j. A la dose de 80 mg/j sont observés un QT allongé de 21 à 26 ms, (supérieur au seuil de 20ms au-delà duquel le risque d'apparition de trouble du rythme est très significativement augmenté), et l'apparition de nouvelles ondes U anormales chez 4,3 % des sujets. Les données obtenues avec la dose suprathérapeutique de 300 mg confirment le caractère dose-dépendant (allongement du segment QTc et incidence de nouvelles ondes U anormales) de cet effet. Aucune donnée concernant la dose thérapeutique de 60 mg (dose recommandée dans l'indication approuvée) n'est disponible.

Depuis 1988, Fareston a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans 67 pays. Son exposition cumulée est estimée à plus de 450 000 patients-années. Une recherche effectuée dans la base de données du laboratoire a permis de retrouver 24 cas mal documentés pouvant concerner des Torsades de Pointes ou un allongement du segment QTc. L'imputabilité du torémifène dans la plupart des cas est incertaine en raison de la chronologie ou de l'existence d'autres causes possibles. Toutefois, 6 patients, dont 2 avaient reçu 200 mg/j, sont morts soudainement sans cause identifiée. Bien que la plupart de ces 6 cas soit mal documentée, il n'est pas possible d'exclure la responsabilité du médicament. Par ailleurs, un cas d'allongement du segment QT chez un patient hypokaliémique traité par torémifène a été rapporté.

Notification d'effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l' Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal).

Information médicale

Si vous avez d'autres questions, vous pouvez contacter notre service d'information médicale par e-mail : info-produit@hra-pharma.com.

Annexe :

- Résumé des Caractéristiques du Produit révisé (en modifications apparentes)

Confraternellement

Docteur André Ulmann
Président Directeur Général