

Informační dopis lékařům

Fareston (toremifen) a prodloužení QTc intervalu v závislosti na dávce

Vážená paní doktorko, Vážený pane doktore,

obsah tohoto dopisu byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Firma Orion Pharma by Vás touto cestou ráda informovala o změně Souhrnu údajů o přípravku Fareston, který bude pozměněn s ohledem na nové informace o prodloužení QTc intervalu v závislosti na dávce toremifenu. Schválená terapeutická indikace pro přípravek Fareston 60 mg je hormonální léčba první linie při hormon dependentním metastatickém karcinomu prsu u postmenopauzálních pacientek.

Shrnutí

Jak v preklinickém hodnocení, tak v klinických studiích byly po expozici toremifenem pozorovány elektrofyziologické změny, projevující se jako prodloužení QT intervalu. Z tohoto důvodu:

Toremifen je kontraindikován u pacientů s:

- **kongenitálním nebo prokázaným získaným prodloužením QT intervalu**
- **elektrolytovou nerovnováhou, zvláště s nekorigovanou hypokalémií**
- **klinicky relevantní bradykardií**
- **klinicky relevantním srdečním selháváním se sníženou ejekční frakcí levé komory**
- **symptomatickou arytmií v anamnéze**

Toremifen nesmí být užíván současně s dalšími léky prodlužujícími QT interval.

Toremifen musí být používán s opatrností u pacientů s trvalým sklonem k arytmiím (zvláště u starších pacientů), např. akutní ischemií myokardu nebo prodloužením QT intervalu, jelikož tyto faktory mohou zvýšit riziko ventrikulárních arytmií (včetně Torsade de pointes) a srdeční zástavy.

Pokud se v průběhu léčby toremifenem objeví příznaky související se srdeční arytmií, léčba by měla být ukončena a mělo by být provedeno EKG.

Souhrn údajů o přípravku (SPC) byl aktualizován (body 4.3., 4.4., 4.5., 4.8., 4.9. a 5.3.), tak aby zahrnoval uvedené informace (viz Příloha Přepřacované SPC/PIL). Rozhodnutí Evropské komise ohledně přijetí této změny se očekává.

Další informace o bezpečnostním problému:

Žádné klinické *in vitro* a *in vivo* studie neprokázaly potenciál toremifenu ani jeho metabolitu prodloužit srdeční repolarizaci, to může být přisouzeno blokádě hERG kanálů.

V současnosti je toremifen v dávce 20 mg/den a 80 mg/den studován v indikaci rakoviny prostaty. Jako součást výzkumu použití toremifenu u mužů byly sponzorovány elektrofyziologické studie *in vitro* a *in vivo* a QT studie, tyto studie vycházejí ze současných požadavků.

QT klinická studie s 5 paralelními skupinami (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifen 20 mg, 80 mg a 300 mg) byla provedena u 250 pacientů mužského pohlaví. Výsledky této studie přesvědčivě prokázaly silný, na dávce závislý účinek toremifenu na QTc interval, pozitivní v dávce 20 mg a přesahující práh zvýšené pravděpodobnosti proarytmie (20 ms) v dávce 80 mg (21 – 26 ms). Významný je také výskyt nových abnormálních U vln u 4,3 % subjektů užívajících dávku 80 mg. Údaje o dávce 60 mg (užívána v současné indikaci) nejsou k dispozici. Závislost na dávce byla potvrzena u supratherapeutické dávky 300 mg (prodloužení QTc intervalu a výskyt nových abnormálních U vln).

Od roku 1988 bylo přípravku Fareston uděleno rozhodnutí o registraci v 67 zemích. Kumulativní expozice je odhadována na více než 450 000 paciento-roků. Obsáhlé pátrání v globální bezpečnostní databázi přípravku Fareston odhalilo 24 individuálních hlášení nežádoucích účinků obsahujících nespecifické příznaky, které mohou reprezentovat Torsade de pointes a prodloužení QTc intervalu. Většina případů je nejistá chronologií nebo identifikací jiných možných vysvětlení nežádoucí příhody. Přesto, 6 pacientek, z nichž 2 užívaly dávku 200 mg/den, náhle zemřely bez zjištění příčiny. I přesto, že většina z těchto 6 případů je špatně dokumentována, není možné vyloučit příčinný vztah k přípravku. Navíc, byl zjištěn případ prodloužení QT intervalu u pacientky s hypokalémií užívající toremifen.

Hlášení nežádoucích účinků:

Připomínáme lékařům povinnost hlásit jakékoli podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky a jiné skutečnosti významné pro zdraví léčených osob spojené s užíváním léčivého přípravku Fareston Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podezření na nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Fareston hlaste, prosím, paralelně firmě

Orion Oyj, organizační složka
Zelený pruh 95/97
140 00 Praha 4

Další komunikace:

V případě dalších odborných dotazů týkajících se této problematiky, se prosím obraťte na níže uvedený kontakt:

Orion Oyj, organizační složka
Zelený pruh 95/97
140 00 Praha 4
T: +420 227 027 263

e-mail: orion@orionpharma.cz, orion@orionpharma.sk

Přílohy: Přepřacované SPC (s vyznačenými změnami)

S pozdravem



Dr. Jan Zukal
Jednatel