

Febbraio 2009

Fareston® (toremifene) e prolungamento dell'intervallo QTc dose-dipendente

Egregio Dottore,

Orion Pharma desidera informarla che il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Fareston (toremifene) sarà aggiornato con l'inserimento di nuove informazioni riguardo al prolungamento dell'intervallo QTc correlato a toremifene. L'indicazione terapeutica approvata per Fareston 60 mg/die è il trattamento di prima linea del carcinoma mammario metastatico ormono-dipendente in pazienti in post-menopausa.

In breve

Sia in studi preclinici che nell'uomo, sono stati osservati cambiamenti nell'elettrofisiologia cardiaca in seguito a esposizione al toremifene, sotto forma del prolungamento dell'intervallo QT. Conseguentemente:

- **Toremifene è controindicato in pazienti con:**
 - **Prolungamento dell'intervallo QT congenito o documentato come acquisito**
 - **Squilibri elettrolitici, specialmente in caso di ipocaliemia non trattata**
 - **Bradicardia clinicamente rilevante**
 - **Insufficienza cardiaca clinicamente rilevante con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra**
 - **Precedente anamnesi di aritmia sintomatica**
- **Toremifene non deve essere usato in concomitanza ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT.**
- **Toremifene deve essere usato con cautela in pazienti già in condizioni proaritmiche (specialmente pazienti anziani), quali ischemia miocardica acuta o prolungamento del QT, poiché questo può portare ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari (comprese Torsioni di Punta) ed arresto cardiaco.**
- **Se, durante il trattamento con Fareston, si verificano segni o sintomi che possono essere associati ad aritmia cardiaca, il trattamento deve essere interrotto e deve essere effettuato un ECG.**

Il documento contenente le informazioni sul prodotto (RCP Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) è stato conseguentemente aggiornato nelle sezioni 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.3 (si veda l'Allegato per RCP/FI revisionato). Siamo in attesa di una decisione della Commissione Europea che approvi tali modifiche .

Ulteriori informazioni riguardati la sicurezza

Studi pre-clinici *in vitro* e *in vivo* hanno evidenziato il potenziale di toremifene e del suo metabolita nel prolungare la ripolarizzazione cardiaca, effetto che può essere attribuito al blocco dei canali hERG.

Attualmente, le dosi 20 mg/die e 80 mg/die di toremifene sono in studio nel trattamento del carcinoma prostatico. Per questo motivo sono stati promossi studi di elettrofisiologia *in vitro* e *in vivo* ed uno studio sull'intervallo QT, come parte dello sviluppo per le indicazioni nell'uomo e nel rispetto delle normative vigenti.

Uno studio clinico sul QT con un disegno a 5 bracci paralleli (placebo, moxifloxacin 400 mg, toremifene 20 mg, 80 mg e 300 mg) condotto su 250 pazienti maschi ha dimostrato che l'effetto sull'intervallo QTc è fortemente dose-dipendente; infatti, la dose di 20 mg è risultata positiva e quella di 80 mg (21-26 msec) ha superato il limite di 20 msec che aumenta la probabilità di proaritmia. Da notare, inoltre, che nel 4,3% dei soggetti trattati con la dose di 80 mg sono state riscontrate nuove onde U anomale. Non sono disponibili dati relativi alla dose terapeutica di 60 mg (usata nell'attuale indicazione). L'effetto dose-dipendente è confermato anche dai dati sulla dose sovraterapeutica di 300 mg (prolungamento del QTc e insorgenza di nuove onde U anomale).

Dal 1988, è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio di Fareston in 67 paesi. L'esposizione cumulativa è stata stimata in più di 450.000 pazienti per anno. Un'estesa ricerca effettuata nella banca dati globale di farmacovigilanza di Fareston riguardante sintomi aspecifici, che potrebbero essere ricondotti alla sintomatologia delle torsioni di punta o del prolungamento dell'intervallo QT, ha dato come risultato 24 singole segnalazioni. Nella maggior parte di questi casi la correlazione con il trattamento era dubbia per l'associazione temporale o per l'individuazione di possibili cause alternative responsabili dell'evento. Tuttavia, 6 pazienti, di cui 2 avevano ricevuto 200mg/die, sono deceduti improvvisamente senza che siano state identificate le cause. Pur considerando la scarsa documentazione della maggior parte di questi 6 casi, non è possibile escludere una correlazione col prodotto. Inoltre, è stato riportato un caso di prolungamento dell'intervallo QT in un paziente ipocaliemico trattato con toremifene.

Allegati:

Testo del RCP aggiornato (con le variazioni evidenziate)

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.