

2009. gada 21. maijā

## VĒSTULE VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTAM

### **Būtiska drošuma informācija par Fareston<sup>®</sup> (toremifene) un no devas atkarīga QT intervāla pagarināšanos**

A. god./ Ļ. cien. veselības aprūpes speciālist!

Šīs vēstules saturs ir saskaņots ar Eiropas Zāļu aģentūru un Zāļu valsts aģentūru. Orion Corporation Orion Pharma vēlas Jūs informēt, ka Fareston zāļu apraksts (ZA) papildināts ar jaunu informāciju par QT intervāla pagarināšanos, kas saistīta ar toremifēna lietošanu. Fareston pa 60 mg dienā ir indicēts hormonatkarīga metastātiska krūts vēža pirmās kārtas terapijai pacientēm pēc menopauzes iestāšanās.

#### **Kopsavilkums**

Gan preklīniskos pētījumos, gan pētījumos ar cilvēkiem pēc toremifēna lietošanas tika novērotas sirds elektrofizioloģiskas pārmaiņas QT intervāla pagarināšanās veidā.

Balstoties uz minētiem datiem, jāpatur prātā:

- **Toremifēns ir kontrindicēts pacientēm ar:**
  - iedzimtu vai pierādītu iegūtu QT intervāla pagarināšanos;
  - elektrolītu līdzsvara traucējumiem, īpaši neārstētas hipokaliēmijas gadījumā;
  - klīniski nozīmīgu bradikardiju;
  - klīniski nozīmīgu sirds mazspēju ar samazinātu kreisā sirds kambara izsviedes frakciju;
  - simptomātiskām aritmijām anamnēzē.
- Toremifēnu nedrīkst lietot vienlaikus ar citām zālēm, kas pagarina QT intervālu.
- Toremifēns piesardzīgi jālieto pacientēm ar esošiem prearitmijas stāvokļiem (īpaši gados vecākām pacientēm), piemēram, akūtu miokarda išēmiju vai QT pagarināšanos, jo tas var izraisīt paaugstinātu ventrikulāras aritmijas (arī *Torsade de pointes*) risku un sirdsdarbības apstāšanos.
- Ja Fareston lietošanas laikā parādās simptomi, kas var būt saistīti ar sirds aritmiju, ārstēšana jāpārtrauc un jāveic EKG.

Vēstulei ir pievienots atjauninātais zāļu apraksts, kurā ietverta šī informācija (grozījumi veikti apakšpunktos 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 un 5.3).

#### **Sīkāka informācija par zāļu lietošanas drošuma problēmu**

Neklīniskos *in vitro* un *in vivo* pētījumos tika pierādīta toremifēna un tā metabolītu spēja paildzināt sirds repolarizācijas fāzi un to var attiecināt uz hERG kanālu blokādi.

Pašlaik tiek pētīta toremifēna 20 mg/dienā un 80 mg/dienā lietošana vīriešiem prostatas vēža ārstēšanā. Tāpēc sirds elektrofizioloģiskie un QT intervāla pētījumi *in vitro* un *in vivo* tiek sponsorēti

kā daļa no zāļu izpētes par lietošanu indikācijās vīriešiem, un balstās uz pašreizējām prasībām.

Klīniskais QT intervāla pētījums tika veikts 250 vīriešiem. Pētījumā bija 5 paralēlas pacientu grupas (kas saņēma placebo, moksifloksacīnu pa 400 mg, toremifēnu pa 20 mg, 80 mg un 300 mg). Pētījuma rezultāti liecina, ka no devas atkarīga QT intervāla pagarināšanās ir stipra signālvēsts, kas apstiprinājās pacientu grupā, kurā lietoja pa 20 mg toremifēna, bet pacientu grupā, kurā lietoja pa 80 mg toremifēna (21 - 26 ms), pārsniedza augstāko robežu (20 ms), tādējādi palielinot prearitmijas iespējamību.

Lietojot 80 mg devu, 4,3% pacientu tika novēroti arī jauni anormālie U viļņi. Nav pieejami dati par terapeitisko 60 mg devu (ko lieto pašreizējā indikācijā). Par saistību ar devu liecina dati (QT intervāla pagarināšanās un jauni anormālie U viļņi), kas iegūti lietojot 300 mg devu, kura vairākkārtīgi pārsniedz terapeitisko devu.

Kopš 1988. gada Fareston ir reģistrēts 67 valstīs. Tiek lēsts, ka kumulatīvā Fareston ekspozīcija atbilst vairāk nekā 450 000 pacientgadiem. Veicot plašu globālās Fareston zāļu lietošanas drošuma datu bāzes izpēti pēc nespecifiskiem simptomiem, kas liecinātu par *Torsade de Pointes* vai QT intervāla pagarināšanos, tika iegūti 24 zāļu blakņu ziņojumi. Vairums šo gadījumu ir apšaubāmi laika secības dēļ vai tāpēc, ka šiem gadījumiem ir iespējams arī cits skaidrojums. Tomēr 6 pacientēm, no kurām 2 saņēma devu 200 mg/dienā, pēkšņi iestājās nāve, bet letalitātes cēloņi netika noskaidroti. Lai gan lielākā daļa no šiem 6 gadījumiem nav pietiekami kvalitatīvi dokumentēti, saistību ar šīm zālēm nav iespējams izslēgt. Turklāt, tika atrasts viens QT intervāla pagarināšanās gadījums pacientei ar hipokaliēmiju, kas lietoja toremifēnu.

#### **Aicinājums ziņot par blaknēm**

Atgādinām, ka saskaņā ar zāļu blakusparādību ziņošanas noteikumiem Latvijā, ārstiem un farmaceitiem par visām novērotām iespējamām zāļu blaknēm (arī par Fareston) jāziņo Zāļu valsts aģentūrai pa tālruni 67078442, faksu 67078428 vai sūtot „Ziņojums par zāļu blakusparādībām” (izmantojot veidlapu) pa pastu Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003.

Lūdzam ziņot arī firmai Orion Corporation Orion Pharma.

#### **Informācija saziņai**

Ja Jums rodas jautājumi vai nepieciešama papildinformācija, lūdzam sazināties ar Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecību Latvijā zvanot vadītājai Dr. Airisai Freimanei, tālr. 29274493.

#### **Pielikumā:**

Atjauninātais zāļu apraksts (ar izceltām veiktajām izmaiņām).

Ar cieņu,



Agris Krūmiņš

Orion Corporation Orion Pharma pārstāvniecības Latvijā pilnvarotais pārstāvis zāļu reģistrācijas un zāļu blakusparādību uzraudzības jautājumos