



## Wichtige Arzneimittelinformation

### Fareston® (Toremifen) und Verlängerung der QTc-Intervalle in Abhängigkeit von der Dosis

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

der Inhalt dieses Briefes wurde mit der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency - EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt. Orion Pharma möchte Sie darüber informieren, dass die Produktinformationen (Fachinformation und Packungsbeilage) aktualisiert werden, um neue Informationen über die Verlängerung der QTc-Intervalle in Bezug auf Toremifen aufzunehmen. Die zugelassene therapeutische Anwendung für Fareston 60 mg/Tag ist die First-Line-Therapie bei hormonabhängigem Brustkrebs bei postmenopausalen Patienten.

#### Zusammenfassung

Sowohl bei präklinischen Untersuchungen als auch beim Menschen wurden nach der Gabe von Toremifen Veränderungen bei der Elektrophysiologie am Herzen in Form von QT-Prolongation festgestellt. Deshalb ist Folgendes zu beachten:

- **Toremifen ist daher kontraindiziert bei Patienten mit:**
  - **erblich bedingter oder nachweislich erworbener QT-Prolongation**
  - **Elektrolytstörungen, insbesondere bei nicht korrigierter Hypokaliämie**
  - **klinisch relevanter Bradykardie**
  - **klinisch relevanter Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction und**
  - **Vorgeschichte mit symptomatischer Arrhythmie (Herzrhythmusstörung).**
- **Toremifen sollte nicht gleichzeitig mit anderen Medikamenten eingenommen werden, die das QT-Intervall verlängern.**
- **Toremifen sollte mit Vorsicht eingesetzt werden bei Patienten mit andauernden proarrhythmischen Beschwerden (insbesondere älteren Patienten), wie z. B. bei akuter Myokardischämie oder QT-Verlängerung, da dies zu einem erhöhten Risiko für das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien (einschließlich Torsade de Pointes) und Herzstillstand führen kann.**
- **Falls während der Behandlung mit Fareston® Zeichen oder Symptome auftreten, die mit einer Herzrhythmusstörung in Verbindung gebracht werden können, sollte die Behandlung abgebrochen und ein EKG durchgeführt werden.**

Die Produktinformationen (Fachinformation und Packungsbeilage) wurden aktualisiert (Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.3), um diese Informationen aufzunehmen (siehe Anhang für überarbeitete Produktinformation). Eine Entscheidung der Europäischen Kommission bezüglich der Umsetzung steht noch aus.

## Weitere Informationen zu diesen Sicherheitsbedenken

Nichtklinische *in vitro* und *in vivo* Studien haben das Potenzial von Toremifen und dessen Metabolit für die Verlängerung der Herzrepolarisation belegt. Dies wird auf die Blockade der hERG-Kanäle zurückgeführt.

Zurzeit wird Toremifen 20 mg/Tag und 80 mg/Tag für die Indikation „Prostatakrebs“ untersucht. Daher wurden *in vitro* und *in vivo* elektrophysiologische Studien und eine QT-Studie gefördert als Teil einer Entwicklung für die Behandlung von Männern und entsprechend der momentanen Anforderungen.

Die klinischen QT-Studien wurden mit 250 männlichen Teilnehmern in einer Studie mit 5-armigem Paralleldesign (Placebo, Moxifloxacin 400 mg, Toremifen 20 mg, 80 mg und 300 mg) durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten klar ein starkes Dosis-abhängiges QTc-Signal. Während die 20 mg-Dosis positiv ausfiel, wurde bei der 80 mg-Dosis (21-26 ms) der Grenzwert (20 ms) für eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen proarrhythmischen Effekt überschritten. Es ist bemerkenswert, dass bei 4,3 % der Teilnehmer mit der 80 mg-Dosis neue, abnormale U-Wellen auftraten. Zur therapeutischen Dosis von 60 mg (Dosis in der bestehenden Indikation) sind keine Daten verfügbar. Die Dosisabhängigkeit wird durch die Daten bei supratherapeutischen Dosen von 300 mg bestätigt (QTc-Prolongationen und Auftreten neuer anormaler U-Wellen).

Seit 1988 ist Fareston® in 67 Ländern zugelassen. Die kumulative Exposition wird auf über 450.000 Patientenjahre geschätzt. Eine umfassende Recherche in der globalen Datenbank für Arzneimittelsicherheit für Fareston nach unspezifischen Symptomen, die eventuell Beleg für eine Torsade de Pointes oder eine QTc-Prolongation sein können, ergab 24 Einzelfallberichte. Die meisten dieser Fälle sind aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs oder Identifikation anderer möglicher Erklärungen für das Ereignis hinsichtlich des Kausalzusammenhangs als zweifelhaft einzustufen. Sechs Patienten jedoch, von denen zwei 200 mg Toremifen pro Tag erhielten, verstarben plötzlich, ohne dass dafür die Ursachen festgestellt werden konnten. Auch wenn die Mehrheit dieser Fälle schlecht dokumentiert ist, kann ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden. Außerdem wurde ein Fall von QT-Prolongation bei einem Patienten mit Hypokaliämie festgestellt, der Toremifen erhielt.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wir bitten Sie, Nebenwirkungen in Übereinstimmung mit dem nationalen Spontanmeldesystem weiterhin zu melden ([www.bfarm.de/Pharmakovigilanz](http://www.bfarm.de/Pharmakovigilanz)). Zusätzlich können diese Informationen an Baxter Deutschland GmbH, [vigilance\\_germany@baxter.com](mailto:vigilance_germany@baxter.com) gemeldet werden.

## Kontakt

Falls Sie weitere Fragen haben, kontaktieren Sie uns bitte unter [info\\_de@baxter.com](mailto:info_de@baxter.com).

## Anhang:

Text der überarbeiteten Produktinformation (Änderungen wurden markiert)

Mit freundlichen Grüßen,

ppa. 

Dr. Jan Heun  
Director Regulatory Affairs  
Germany, Austria & Switzerland

i. A. 

Dr. Peter Ernst Schneider  
Senior Medical Advisor  
Stellvertretender Stufenplanbeauftragter