

**Aprile 2010**

**NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI DI SICUREZZA SULLA CORRELAZIONE TRA BETA AGONISTI A BREVE DURATA D'AZIONE E ISCHEMIA MIOCARDICA**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Astra Zeneca Spa, Boehringer Ingelheim Italia Spa e Valeas s.p.a., in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) desiderano informarLa di nuove importanti modifiche di sicurezza apportate al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed al Foglio Illustrativo di tutte le formulazioni dei farmaci beta-agonisti a breve durata d'azione, fra cui clenbuterolo, fenoterolo e terbutalina.

Tali modifiche sono riportate di seguito:

Effetti cardiovascolari possono essere osservati con l'impiego di farmaci simpatico mimetici. Vi è qualche evidenza dai dati post-marketing e dalla letteratura pubblicata di rari casi di ischemia miocardica in associazione all'impiego di beta agonisti.

I pazienti con una grave patologia cardiaca (ad esempio: cardiopatia ischemica, aritmia o grave insufficienza cardiaca) trattati con beta agonisti a breve durata di azione devono essere informati di rivolgersi al medico qualora manifestino dolore toracico o sintomi di peggioramento della patologia cardiaca. Deve essere posta attenzione nella valutazione di sintomi come dispnea e dolore toracico poiché questi sintomi possono avere un'origine sia respiratoria che cardiaca.

**Background**

A maggio 2007, a seguito di una revisione dei dati di letteratura, dati provenienti dagli studi clinici e segnalazioni spontanee, si sono rese disponibili nuove importanti informazioni di sicurezza sull'associazione tra salbutamolo e ischemia miocardica (Rif. 1-15). Tali informazioni sono state integrate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutte le formulazioni contenenti salbutamolo.

A settembre 2009, il Pharmacovigilance Working Party del Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'EMA ha ritenuto opportuno estendere il provvedimento all'intera classe dei beta agonisti a breve durata d'azione.

I beta agonisti a breve durata d'azione sono rappresentati da diversi principi attivi, sia con indicazione respiratoria che ostetrica, disponibili, singolarmente o in associazione, in medicinali che sono per la maggior parte dispensabili con obbligo di ricetta. [elenco medicinali con indicazione respiratoria e dispensabili con obbligo di ricetta di seguito riportato]<sup>1</sup>

Dai dati post-marketing e dalla letteratura pubblicata sono stati osservati rari casi di ischemia miocardica in associazione all'impiego di beta agonisti.

Tale classe di farmaci può aggravare o slatentizzare pre-esistenti fattori di rischio per la cardiopatia ischemica.

Il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto ed il Foglio illustrativo del medicinale MONORES, contenente clenbuterolo, sono in corso di aggiornamento e le nuove informazioni di sicurezza

saranno integrate nella sezione relativa alle *Speciali avvertenze e Precauzioni per l'uso ed Effetti collaterali*.

Per quanto concerne i principi attivi terbutalina e fenoterolo, si fa presente che le modifiche circa l'ischemia miocardica sono state già apportate agli stampati di BRICANYL, di DUOVENT e di DOSBEROTEC.

I dettagli di questi cambiamenti, relativamente ad ogni prodotto, possono essere reperiti nell'Allegato 1.

Le ricordiamo inoltre che i casi di sospette reazioni avverse gravi e/o inattese in pazienti trattati con medicinali contenenti clenbuterolo, fenoterolo e terbutalina devono essere trasmessi, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza (ASL o Direzione Sanitaria in accordo al D.Legs 219/2006).

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

**La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**

Questa Nota Informativa è stata preparata, in collaborazione con l'AIFA, dalle Ditte di seguito riportate.<sup>2</sup>

Cordiali saluti.

**Astra Zeneca S.p.A.**  
Firma

**Boehringer Ingelheim S.p.A.**  
Firma

**VALEAS s.p.a.**  
Firma

<sup>1</sup> **Elenco medicinali a base di beta agonisti a breve durata d'azione, con indicazione respiratoria e dispensabili con obbligo di ricetta:**

Monores, Dosberotec, Duovent, Bricanyl.

<sup>2</sup> **Elenco delle Ditte**

Astra Zeneca Spa, Boehringer Ingelheim Italia Spa e Valeas s.p.a.

**Allegati:**

1. Sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto riviste (con le modifiche apportate in evidenza). Sezioni del Foglio Illustrativo per il paziente (con le modifiche apportate in evidenza)
2. Bibliografia

## *Allegato 1*

### **Sezione del Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei medicinali BRICANYL/ DUOVENT/DOSBEROTEC/MONORES, con le modifiche apportate in evidenza**

#### **Sezione 4.4: Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso (BRICANYL/DUOVENT/DOSBEROTEC/MONORES)**

Effetti cardiovascolari possono essere osservati con l'impiego di farmaci simpaticomimetici, compreso BRICANYL/ DUOVENT/DOSBEROTEC/MONORES.

Vi è qualche evidenza dai dati post-marketing e dalla letteratura pubblicata di rari casi di ischemia miocardica in associazione all'impiego di beta agonisti.

I pazienti con preesistente patologia cardiaca grave (es. cardiopatia ischemica, aritmia o insufficienza cardiaca grave) che assumono BRICANYL/DUOVENT/DOSBEROTEC/MONORES devono essere avvisati di rivolgersi al medico se avvertono dolore toracico o altri sintomi di peggioramento della patologia cardiaca.

Deve essere posta attenzione alla valutazione di sintomi quali dispnea e dolore al torace, in quanto possono essere sia di origine respiratoria che cardiaca.

#### **Sezione 4.8: Effetti indesiderati (DUOVENT/DOSBEROTEC/BRICANYL)**

Frequenza non nota: ischemia miocardica \* (vedere sezione 4.4)

\*riportata come segnalazione spontanea post marketing, pertanto con frequenza non nota.

## *Allegato 2*

### **Bibliografia**

- 1) James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy, a United States population-based study. *Circulation* 2006; 113: 1564-1571.
- 2) Pincus R. Salbutamol Infusion for Premature Labour – The Australian Trials experience. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1981; 21: 1-4.
- 3) French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 177-185.
- 4) Mulders LG, Boers GH, Prickartz-Wijdewald MM, Hein PR. A study of maternal ECG characteristics before and during intravenous tocolysis with beta-sympathomimetics. Effect of IV tocolysis on maternal ECG characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 417-420.
- 5) Hadi HA and Alabazzaz SJ. Cardiac isoenzymes and electrocardiographic changes during ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 161: 318-321.
- 6) Arulkumaran S, et al. Myocardial strain associated with intravenous salbutamol therapy for preterm labour - ? Drug effect. Case Report. *Sing J Obstet Gynecol* 1986;17(1):54-58
- 7) Vermes E, et al. Myocardial infarction in pregnancy during treatment with salbutamol. *Arch Mal Coeur* 1997;90:1651-4
- 8) [Soriano JB](#), [Visick GT](#), [Muellerova H](#), [Payvandi N](#), [Hansell AL](#). Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4):2099-107.
- 9) Au, DH et al. Association between inhaled beta agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121: 846-851.
- 10) Au D, Lemaitre R, Curtis J et al. The risk of myocardial infarction associated with inhaled  $\beta$ -adrenoceptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 827-830.
- 11) Suissa S, Hemmelgam B, Blais L, Ernst P: "Bronchodilators and acute cardiac death." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1598-1602
- 12) Suissa, S et al. Inhaled short acting  $\beta$  agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003;58:43-46

- 13) [Craig-McFeely PM](#), [Wilton LV](#), [Soriano JB](#), [Maier WC](#), [Shakir SA](#). Prospective observational cohort safety study to monitor the introduction of a non-CFC formulation of salbutamol with HFA134a in England. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 41(2):67-76, 2003 Feb.
- 14) Newhouse M, Chapman K, McCallum A et al. Cardiovascular safety of high doses of inhaled fenoterol and albuterol in acute severe asthma. *Chest* 1996; 110: 595-603.
- 15) Rossinen J, Partenen J, Stenius-Aariala B, Nieminen MS. Salbutamol inhalation has no effect on myocardial ischaemia, arrhythmias and heart-rate variability in patients with coronary artery disease plus asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med.* 1998; 243: 361-366.