

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2010

NUOVE IMPORTANTI INFORMAZIONI SULL'ASSOCIAZIONE TRA RITODRINA, ISOSSISUPRINA ED ISCHEMIA MIOCARDICA

Lusofarmaco, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa di nuove importanti modifiche di sicurezza apportate al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto e Foglio illustrativo di tutte le formulazioni di ritodrina (MIOLENE) e di isossisuprina (VASOSUPRINA).

Tali modifiche sono riportate di seguito:

- Con l'impiego di farmaci simpatico mimetici possono essere osservati effetti cardiovascolari. 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.
- Sia ritodrina che isossisuprina devono essere utilizzati con cautela nella tocolisi, monitorando le funzioni cardiorespiratorie attraverso l'esecuzione dell'ECG. Il trattamento deve essere interrotto qualora si presentassero segni di ischemia (come dolore toracico o modifiche dell'ECG).
- **Ritodrina ed isossisuprina non devono essere utilizzati come tocolitici, in particolare nelle pazienti affette da cardiopatia ischemica pre-esistente o nelle pazienti con importanti fattori di rischio per cardiopatia ischemica.**
- Le pazienti devono essere informate di riferire al proprio medico, prima di iniziare la terapia con ritodrina e isossisuprina, se hanno una storia di cardiopatia, ritmo cardiaco irregolare o angina.
- Le pazienti devono essere informate di rivolgersi al proprio medico curante qualora manifestassero dolore toracico (dovuto a problemi cardiologici come l'angina) in corso di terapia con ritodrina e isossisuprina.

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 (Ref. 17-24). Tali informazioni sono state integrate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tutte le formulazioni contenenti salbutamolo.

Nel 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.

Sia dalla letteratura scientifica (Ref. 1-6) che dalla segnalazione spontanea, emergono evidenze di ischemia miocardica in pazienti trattati con beta agonisti per parto prematuro, soprattutto con le formulazioni iniettabili.

Lusofarmaco ha condotto una revisione dei dati disponibili sull'associazione tra ritodrina,

isossisuprina ed ischemia miocardica, che comprende dati di letteratura e segnalazioni spontanee e dall'analisi sono emerse evidenze circa l'associazione tra ischemia miocardica e ritodrina nel trattamento del parto prematuro (Ref. 716).

Tali evidenze avevano già portato nel 2003 ad una modifica stampati delle forme iniettabili di ritodrina e isossisuprina su richiesta dell'ALFA, che riguardava l'inserimento, nella sezione 4.8, di effetti collaterali cardiovascolari quali *"angina pectoris, ischemia miocardica o senso di oppressione toracica (con e senza alterazioni ECGrafiche o aritmie)"*.

In Italia ritodrina (MIOLENE) e isossisuprina (VASOSUPRINA) sono autorizzati solo nel trattamento del parto prematuro.

Il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto ed il Foglio illustrativo di tutte le formulazioni dei medicinali MIOLENE e VASOSUPRINA sono in corso di aggiornamento e le nuove informazioni di sicurezza saranno integrate nelle sezioni relative a *Controindicazioni, Speciali avvertenze e Precauzioni per l'uso ed Effetti indesiderati*

I dettagli di questi cambiamenti possono essere reperiti nell'Allegato 1.

Le ricordiamo inoltre che i casi di sospette reazioni avverse in pazienti trattati con ritodrina o con isossisuprina, 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) .

Allegato I

Sezione del Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto dei medicinali MIOLENE e VASOSUPRINA con le modifiche apportate in evidenza

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO (RCP)

4.3 Controindicazioni

MIOLENE/VASOSUPRINA non deve essere utilizzato come tocolitico nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica pre-esistente o nei pazienti con importanti fattori di rischio per cardiopatia ischemica

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

L'utilizzo di farmaci simpaticomimetici, come MIOLENE/VASOSUPRINA, può indurre effetti cardiovascolari. I dati post-marketing e quelli riportati in letteratura hanno fornito l'evidenza di eventi di ischemia miocardica in associazione all'impiego di beta agonisti.

MIOLENE/VASOSUPRINA deve essere utilizzato con cautela nella tocolisi, supervisionando le funzioni cardiorespiratorie attraverso il monitoraggio dell'ECG. E' necessario interrompere il trattamento qualora si presentassero segni di ischemia (come dolore toracico o modifiche dell'ECG). I pazienti con importanti fattori di rischio per cardiopatia o con cardiopatia pre-esistente non devono utilizzare MIOLENE/VASOSUPRINA come agente tocolitico (vedi sezione 4.3).

4.8 Effetti Indesiderati

Non noti: ischemia miocardica* (vedi sezione 4.4)

*** riportata spontaneamente nei dati post-marketing, pertanto la relativa frequenza non è**

nota

Sezione del Foglio Illustrativo per il paziente (con le modifiche apportate in evidenza)

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Si consulti col suo medico prima di assumere questo medicinale:

- **In caso di storia di cardiopatia, ritmo cardiaco irregolare o angina.**

Sebbene la frequenza non sia esattamente nota, alcune persone possono occasionalmente accusare dolore toracico (dovuto a problemi cardiologici come l'angina). Riferisca al suo dottore/ostetrica se accusa questo tipo di sintomi durante il trattamento con MIOLENE/VASOSUPRINA, ma non interrompa il farmaco a meno che non le venga consigliato.

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) 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
- 6) Vermes E, et al. Myocardial infarction in pregnancy during treatment with salbutamol. *Arch Mal Coeur* 1997;90:1651-4
- 7) Chen YC, Chang YM, Yeh GP, Tsai HD, Hsieh CTC. Acute myocardial infarction during pregnancy Taiwanese *Journal of Obstetrics and Gynecology* 48: 181-185, No. 2, Jun 2009 — Taiwan
- 8) Kagabu M, Murai S, Ogasawara T. Acute coronary syndrome associated with oral administration of ritodrine hydrochloride during pregnancy: a case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 27: 337-340, Dec 2001 — Japan
- 9) Hadi HA and Alabazzaz SJ. Cardiac isoenzymes and electrocardiographic changes during ritodrine tocolysis. *1km J Obstet Gynecol*. 1989; 161: 318-321.
- 10) Brosset P. et al. Cardiac complications of ritodrine in mother and baby. *Lancet* 1982; i: 1468.
- 11) Ben-Shlomo I et al. Myocardial ischemia during intravenous ritodrine treatment: is it so rare? *Lancet* 1986; 0:917-918.
- 12) Werhaert D, Van Acker R. Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiologica* 2004; 59:

331-9.

- 13) Ritodrine. MI during pregnancy: case report. Serious. Donnelly-S; McKenna-P; McGing-P; Sugrue-D. Myocardial infarction during pregnancy. *British-Journal-of-Obstetrics-and-Gynaecology*, vol. 100, page 781782, 01 August 1993. (English, Case report (Ireland))
- 14) Hadi HA, Albazzaz SJ. Cardiac isoenzymes and electrocardiographic changes during ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Aug;161(2):318-21.
- 15) Cohen GR, O'Brien WF, Knuppel RA. ST segment depression in paired electrocardiograms and serum electrolytes in pregnant women receiving intravenous ritodrine. *J Reprod Med*. 1988 Sep;33(9):768-70.
- 16) *Am J Obstet Gynecol* 1983 Aug 1;146(7):861-2
Myocardial ischemia: a complication of ritodrine tocolysis.
Michalak D, Klein V, Marquette GP
- 17) 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.
- 18) Au, DH et al. Association between inhaled beta agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121: 846-851.
- 19) Au D, Lemaitre R, Curtis J et al. The risk of myocardial infarction associated with inhaled (3-adrenoceptor agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 827-830.
- 20) Suissa S, Hemmelgam B, Blais L, Ernst P: "Bronchodilators and acute cardiac death." *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 154: 1598-1602
- 21) Suissa, S et al. Inhaled short acting 13 agonist use in COPD and the risk of acute myocardial infarction. *Thorax* 2003;58:43-46.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.