



**GlaxoSmithKline**

Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Postbus 780  
3700 AT Zeist  
Tel. +31 30 693 81 00  
Fax +31 30 693 84 71  
www.gsk.nl

Referentie: BdZ/evm/07-024  
Doorkiesnummer: 030 – 693 83 53

Zeist, 8 mei 2007

**Betreft: Belangrijke veiligheidsinformatie over het verband tussen salbutamol en myocardischemie**

Geachte

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, ontvangt u van ons nieuwe veiligheidsinformatie met betrekking tot Ventolin (salbutamol). Het betreft alle Ventolin formuleringen die in Nederland zijn geregistreerd. Samengevat luidt deze informatie als volgt:

**Gebruik bij respiratoire aandoeningen:**

- Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol voorgeschreven krijgen, moeten worden gewaarschuwd dat zij een arts moeten raadplegen wanneer zij pijn in de borststreek of andere symptomen van verergering van hun hartaandoening ervaren.

**Nadere informatie**

**Achtergrond**

Bij analyse door GlaxoSmithKline van de beschikbare gegevens over myocardischemie in verband met salbutamol, waarbij gekeken werd naar publicaties, klinische onderzoeken en spontane meldingen, is een aantal gevallen van myocardischemie aan het licht gekomen die een oorzakelijk verband tussen salbutamol en het optreden van myocardischemie suggereren. In deze gevallen werd salbutamol gegeven voor de remming van vroegtijdige weeën. Deze bevinding wordt gestaafd door publicaties over bèta-agonisten als groep en over salbutamol als specifiek middel indien gebruikt voor de remming van vroegtijdige weeën (ref. 1-5).

**Producten die salbutamol bevatten, zijn in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van vroegtijdige weeën.**

Er zijn andere producten beschikbaar die niet gepaard gaan met bovengenoemd risico.

**Producten die salbutamol bevatten, zijn in Nederland uitsluitend geregistreerd voor respiratoire indicaties.**

Ischemische hartaandoeningen komen regelmatig voor bij patiënten die worden behandeld met bèta-agonisten voor respiratoire indicaties. Hoewel niet absoluut bewezen, is er aanwijzing in de

wetenschappelijke literatuur (ref. 6-12) en uit spontane meldingen, dat myocardische geassocieerd kan zijn met salbutamol gebruik bij respiratoire aandoeningen.

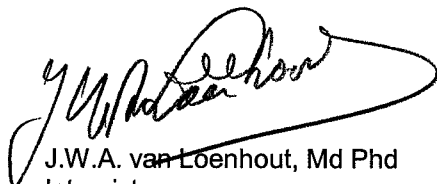
Daarom wordt aanbevolen dat patiënten, die bekend zijn met een ernstige hartaandoening, een arts raadplegen wanneer zij symptomen ervaren die erop wijzen dat hun hartaandoening verergert. Daarnaast dient, vooral bij patiënten met een al bestaande hart- en vaatziekte, extra aandacht te worden geschonken aan zich voordoende symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek. Deze symptomen kunnen zowel van cardiale als van respiratoire oorsprong zijn.

De informatie over myocardische is toegevoegd aan de rubriek: "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" in de Samenvatting van de Productkenmerken de rubriek "Bijwerkingen", bij alle geregistreerde vormen van Ventolin. Zie bijlage 1 voor deze tekstwijzigingen.

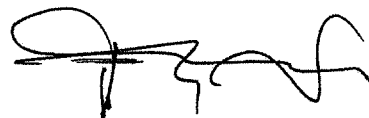
Het melden van vermoede bijwerkingen bij patiënten die behandeld worden met salbutamol is zeer waardevol en wordt sterk aanbevolen. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op het internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Vermoede bijwerkingen kunnen ook altijd worden gemeld bij GlaxoSmithKline.

Indien u vragen hebt of aanvullende informatie wenst, kunt u contact opnemen met ons Medisch Call Center, tel. 030-693 8123, email: [nlinfo@gsk.com](mailto:nlinfo@gsk.com).

Met vriendelijke groet,  
GlaxoSmithKline BV



J.W.A. van Loenhout, Md Phd  
Internist  
Medical Head, Medical Team Oncology & Hospital



J.T. Bothof, MSc  
Drug Safety Officer

**Bijlagen:**

- Tekst van de gewijzigde Productinformatie
- Lijst van literatuurreferenties

## Bijlage 1 – Tekst van de gewijzigde Productinformatie (DRAFT)

De nieuwe tekst is schuin- en vetgedrukt

### 4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik

***Sympathomimetica, zoals salbutamol, kunnen cardiovasculaire bijwerkingen hebben. Er is enig bewijs uit postmarketing gegevens en uit de literatuur dat myocardischemie in verband kan worden gebracht met salbutamol. Patiënten met een bestaande, ernstige hartaandoening (zoals ischemische hartziekte, aritmie of ernstig hartfalen) die salbutamol voorgeschreven krijgen, moeten worden gewaarschuwd dat zij een arts moeten raadplegen bij pijn in de borststreek of andere symptomen van verergering van hun hartaandoening. Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan zich voordoende symptomen zoals dyspneu en pijn in de borststreek. Deze symptomen kunnen zowel van respiratoire als van cardiale oorsprong zijn.***

### 4.8 Bijwerkingen

Zeer zelden zijn hartritmestoornissen (zoals atriumfibrilleren, supraventriculaire tachycardie en extrasystolen) gemeld.

***Myocardischemie\* komt in een onbekend aantal patiënten voor (zie rubriek 4.4).***

***\* spontaan gemeld via postmarketing gegevens, daarom wordt de frequentie als onbekend beschouwd***

## Tekst van de gewijzigde patiëntenbijsluiter (DRAFT)

Voordat u met dit medicijn begint, moet u uw arts ervan op de hoogte brengen:

- Als u een hartaandoening, ***een onregelmatige hartslag*** of een benauwd gevoel op de borst hebt of ooit hebt gehad.

### WELKE BIJWERKINGEN ZIJN ER BEKEND?

***Hoewel niet precies bekend is hoe vaak het gebeurt, kunnen sommige mensen af en toe pijn in de borststreek voelen. Deze pijn kan veroorzaakt worden door hartproblemen. Vertel het aan uw arts (of indien u zwanger bent aan uw verloskundige), als zich bij u dergelijke symptomen voordoen terwijl u salbutamol gebruikt. Stop zelf niet met salbutamol, doe dit alleen als dit door uw arts gezegd wordt.***

## Bijlage 2 – lijst van literatuurreferenties

- 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) 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.
- 7) Au, DH et al. Association between inhaled beta agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002; 121: 846-851.
- 8) 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.
- 9) Suissa S, Hemmelgam B, Blais L, Ernst P: "Bronchodilators and acute cardiac death." *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1598-1602
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.