

Bilag I

**Videnskabelige Konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/ tilladelserne**

Videnskabelige Konklusioner

Tager hensyn til den PRAC evalueringsrapporten på PSUR(s) for ipratropium/salbutamol, de videnskabelige konklusioner er følgende:

I rapporteringsperioden og kumulativt er der rapporteret henholdsvis 5 og 8 tilfælde af laktatacidose med salbutamol/ipratropium. Da kompensatorisk hyperventilation er et vigtigt klinisk tegn på laktatacidose, der kan fejltolkes som tegn på behandlingssvigt af astma eller kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), er det vigtigt, at diagnosticere udvikling af laktatacidose ved akut forværring af bronkospasme ved enten svær astma eller KOL for at undgå uhensigtsmæssig intensivning af administrationen af ipratropium/salbutamol.

På baggrund af informationen fra denne PSUR har PRAC besluttet at punkt 4.4, 4.8 og 4.9 i produktresuméet skal ændres til henholdsvis at tilføje en advarsel om laktatacidose, tilføje laktatacidose med frekvensen ukendt og indeholde detaljer om monitorering for laktatacidose i tilfælde af overdosering af salbutamol/ipratropium. Indlægssedlen opdateres tilsvarende.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

på baggrund af de videnskabelige konklusioner for ipratropium/salbutamol er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ipratropium/salbutamol, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ipratropium/salbutamol allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.4

Nedenstående advarsel skal tilføjes :

[...] Især hos patienter behandlet for akut forværring af bronchospasmer ved svær astma eller ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er laktatacidose blevet rapporteret i forbindelse med høje terapeutiske doser af korttidsvirkende beta-agonister givet intravenøst eller via nebulisator (se punkt 4.8 og 4.9). Stigning i laktatniveau kan føre til dyspnø og kompensatorisk hyperventilation, som kan fejltolkes som et tegn på behandlingssvigt af astma og føre til uhensigtsmæssig intensivning af behandling med korttidsvirkende beta-agonister. Det anbefales derfor, at patienterne monitoreres med henblik på udvikling af forhøjet serumlaktat og deraf følgende metabolisk acidose i disse tilfælde. [...]

- Punkt 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklasse "Metabolisme og ernæring" med en hyppighed af ukendt:

Laktatacidose (se punkt 4.4)

- Punkt 4.9

Punktet om overdosering skal revideres som følger:

[...]Eventuelle følger af overdosering vil derfor sandsynligvis være relateret til salbutamol komponenten.

Manifestationer af overdosering med salbutamol kan omfatte [...].

Metabolisk acidose er også blevet observeret med overdosering af salbutamol, herunder **laktatacidose, som er blevet rapporteret i forbindelse med høje terapeutiske doser samt overdosering af korttidsvirkende beta-agonister . Monitorering for forhøjet serumlaktat og som følge heraf metabolisk acidose (navnlig ved vedvarende takypnø eller forværring af takypnø på trods af, at andre tegn på bronkospasmer såsom hvæsen, er forsvundet) kan være indiceret i tilfælde af overdosis.** [...]

Indlægsseddel

- Punkt 2 **Det skal du vide, før du begynder at bruge [Produktnavn]**

Advarsler og forsigtighedsregler [...]

En tilstand kendt som laktatacidose er blevet rapporteret i forbindelse med høje terapeutiske doser af salbutamol, hovedsageligt hos patienter, som er i behandling for akut bronkospasme (se punkt 3 og 4). Stigning i laktatniveau kan føre til stakåndethed og hyperventilation selv om der kan være forbedring af din hvæsen. Hvis du ikke føler at din

medicinvirker lige så godt som sædvanlig og du har brug for nebulisatoren mere end din læge har anbefalet, skal du straks kontakte en læge.

[...]

- Punkt 4

[...]Følgende bivirkninger kan også opstå, men hyppigheden af disse er ikke kendt:

[...] **En tilstand kendt som as laktacidose hvilket kan medføre mavesmerter, hyperventilation, åndenød selv om der kan være forbedring i din hvæsen, kolde fødder og hænder, uregelmæssige hjerteslag eller tørst.** [...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde Oktober 2017
Oversættelse af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	25/11/2017
Indstillingen implementeres (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	24/01/2018