

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts über den PSUR (s) für Ipratropium / Salbutamol wurden folgende die wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Es wurden 5 bzw. 8 Fälle von Laktatazidose mit Salbutamol / Ipratropium während des Berichtszeitraums und kumulativ berichtet. Als kompensatorische Hyperventilation ist die Atmung ein wichtiges klinisches Zeichen für eine Laktatazidose, die fehlinterpretiert werden könnte als ein Zeichen eines ausbleibenden Therapieerfolges bei der Behandlung von Asthma oder einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Es ist wichtig, während einer akuten Exazerbation des Bronchospasmus entweder bei schwerem Asthma oder COPD eine Laktatazidose zu diagnostizieren, um eine unangemessene Intensivierung der Ipratropium / Salbutamol-Verabreichung zu vermeiden.

Auf der Grundlage der in diesem PSUR enthaltenen Informationen vertritt der PRAC die Auffassung, dass die Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels dahingehend geändert werden sollten, dass ein Warnhinweis für eine Laktatazidose hinzugefügt und die Laktatazidose mit der Häufigkeitsangabe unbekanntes Häufigkeit hinzugefügt werden sollte sowie Angaben zur Überwachung von Laktatazidose im Fall von Überdosierung mit Salbutamol / Ipratropium gemacht werden sollten. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ipratropium / Salbutamol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ipratropium / Salbutamol enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en).. Sofern weitere Arzneimittel, die Ipratropium / Salbutamol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass solche Zulassungen entsprechend angepasst werden.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des national zugelassenen
Arzneimittels**

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Produktinformationen aufgenommen werden müssen (neuer Text unterstrichen und fett, gestrichener Text ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Produkteigenschaften

- Abschnitt 4.4

Eine Warnung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

[...]Laktatazidose wurde in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen einer intravenösen und vernebelten kurzwirksamen Beta-Agonist-Therapie berichtet, hauptsächlich bei Patienten, die wegen akuter Exazerbation von Bronchospasmen bei schwerem Asthma oder chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9). Eine Erhöhung der Laktatspiegel kann zu Dyspnoe und kompensatorischer Hyperventilation führen, die als Zeichen eines fehlenden Behandlungserfolges einer Asthma-Behandlung fehlinterpretiert werden könnten und so zu einer unangemessenen Intensivierung der kurzwirksamen Beta-Agonisten Behandlung führen können. Es wird daher empfohlen, dass die Patienten auf die Entwicklung von erhöhtem Serumlaktat und der daraus folgenden metabolischen Azidose überwacht werden [...].

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenreaktionen sollten unter dem SOCSstoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit einer unbekanntenen Häufigkeit hinzugefügt werden:

Laktatazidose (siehe Abschnitt 4.4)

- Abschnitt 4.9

Der Abschnitt über die Überdosierung sollte wie folgt überarbeitet werden:

[...] Die Auswirkungen einer Überdosierung hängen daher wahrscheinlich mit der Salbutamolkomponente zusammen.

Manifestationen einer Überdosierung mit Salbutamol können umfassen [...].

Metabolische Azidose wurde auch bei Überdosierung von Salbutamol beobachtet, einschließlich Laktatazidose, von der in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen sowie Überdosierungen bei kurzwirksamen Beta-Agonisten-Therapie berichtet wurde. Daher kann bei Überdosierung eine Überwachung auf erhöhtes Serumlaktat und eine daraus folgende metabolische Azidose angezeigt sein (insbesondere wenn eine Persistenz oder Verschlechterung der Tachypnoe auftritt trotz des Verschwindens anderer Anzeichen von Bronchospasmus wie zum Beispiel Keuchen) . [...]

Packungsbeilage

- Abschnitt 2 **Was Sie wissen müssen, bevor Sie [Produktname] verwenden**

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Eine als Laktatazidose bekannte Erkrankung wurde in Verbindung mit hohen therapeutischen Dosen von Salbutamol berichtet, hauptsächlich bei Patienten, die wegen eines akuten Bronchospasmus behandelt werden (siehe Abschnitt 3 und 4). Eine Erhöhung des Laktatspiegels kann zu Kurzatmigkeit und Hyperventilation führen, auch wenn es zu einer Verbesserung des Keuchens kommen kann. Wenn Sie das Gefühl haben, dass Ihr Arzneimittel nicht mehr so gut wirkt und Sie den Vernebler häufiger als vom Arzt empfohlen verwenden, sprechen Sie sofort mit einem Arzt.

[...]

- Sektion 4

[...] Die folgenden Nebenwirkungen können auch auftreten, aber die Häufigkeit ist unbekannt:

[...] **Ein Zustand, der als Laktatazidose bekannt ist, welche Magenschmerzen, Hyperventilation, Kurzatmigkeit verursachen kann obwohl sich die Symptome Keuchen, kalte Füße und Hände, unregelmäßiger Herzschlag oder Durst verbessert haben.** [...]

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Zeitplan für die Umsetzung dieser Position

Übernahme der CMDh Position:	Oktober 2017 CMDhTreffen
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Position an die zuständigen nationalen Behörden:	25 November 2017
Umsetzung der Position durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	24 Januar 2018