

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging naar de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ipratropium/salbutamol, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens de verslagperiode en cumulatief waren er respectievelijk 5 en 8 gevallen van lactaatacidose gerapporteerd met salbutamol/ipratropium. Aangezien compensatoire hyperventilatie ademhaling een belangrijk klinisch symptoom is van lactaatacidose, wat verkeerd geïnterpreteerd kan worden als een symptoom van astma of een teken van falen van de behandeling van een chronische obstructieve longziekte (COPD), is het belangrijk de ontwikkeling van lactaatacidose te diagnosticeren tijdens een acute exacerbatie van bronchospasmen, hetzij bij ernstige astma of COPD, om ongepaste intensivering van de toediening van ipratropium/salbutamol te voorkomen.

Gebaseerd op de informatie gepresenteerd in deze PSUR, is het PRAC van oordeel dat de rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9 van de samenvatting van de productkenmerken moeten worden gewijzigd teneinde respectievelijk een waarschuwing toe te voegen over lactaatacidose, lactaatacidose toe te voegen met de frequentie 'niet bekend' en informatie te verstrekken over het controleren op lactaatacidose in het geval van overdosering met salbutamol/ipratropium. De bijsluiter wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.

De CMD(h) stemt in met de wetenschappelijke conclusies door het PRAC getrokken .

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ipratropium/salbutamol is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ipratropium/salbutamol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ipratropium/salbutamol bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunningshouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~deergehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden toegevoegd:

[...]Lactatacidose is gemeld in verband met behandeling met hoge therapeutische doses van intraveneuze en vernevelde kortwerkende bèta-agonisten, hoofdzakelijk bij patiënten die worden behandeld voor een acute exacerbatie van bronchospasmen bij ernstige astma of een chronische obstructieve longziekte (COPD) (zie rubriek 4.8 en 4.9). Een stijging van het lactaatniveau kan resulteren in dyspneu en compensatoire hyperventilatie, hetgeen verkeerd geïnterpreteerd kan worden als een teken van falen van de astmabehandeling en resulteert in ongepaste intensivering van de behandeling met kortwerkende bèta-agonisten. Het wordt daarom aanbevolen patiënten te controleren op een verhoogd lactaatgehalte in serum en daaruit voortvloeiende metabole acidose. [...]

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moeten worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse Voedings- en stofwisselingsstoornissen met de frequentie 'niet bekend':

Lactatacidose (zie rubriek 4.4)

- Rubriek 4.9

Deze rubriek over overdosering wordt als volgt gewijzigd:

[...]Alle effecten van overdosering zijn derhalve waarschijnlijk gerelateerd aan het salbutamol component.

Manifestaties van overdosering met salbutamol kunnen het volgende omvatten [...].

Metabolische acidose is ook waargenomen bij overdosering van salbutamol, inclusief **lactatacidose wat is gemeld in verband met behandeling met hoge therapeutische doses evenals overdosering van kortwerkende bèta-agonisten. Daarom kan het in geval van overdosering nodig zijn om te controleren op een verhoogd lactaatgehalte in serum en daaruit voortvloeiende metabole acidose (in het bijzonder als er persistentie of verslechtering van tachypneu is ondanks resolutie van andere symptomen van bronchospasme zoals piepende ademhaling).** [...]

Bijsluiter

- Rubriek 2 **Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

[...]

Een aandoening die bekend staat als lactaatacidose is gemeld in verband met behandeling met hoge therapeutische doses salbutamol, vooral bij patiënten die worden behandeld voor acute bronchospasmen (zie rubriek 3 en 4). Stijging van het lactaatgehalte kan leiden tot kortademigheid en hyperventilatie, ook al is er misschien sprake van verbetering in uw piepende ademhaling. Als u denkt dat uw geneesmiddel niet zo goed werkt als gewoonlijk en u de vernevelaar vaker moet gebruiken dan uw arts heeft voorgeschreven, moet u onmiddellijk contact opnemen met een arts.

[...]

- Rubriek 4

[...]De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden, maar de frequentie hiervan is niet bekend:

[...]**Een aandoening die bekend staat als lactaatacidose die eventueel buikpijn, hyperventilatie of kortademigheid kan veroorzaken, ook al is er misschien sprake van verbetering in uw piepende ademhaling, koude voeten en handen, onregelmatige hartslag of dorst.** [...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instantie:	25 november 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	24 januari 2018