

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ipratropium z salbutamolem, wnioski naukowe są następujące:

W okresie sprawozdawczym i łącznie zgłoszono odpowiednio 5 i 8 przypadków kwasicy mleczanowej spowodowanej stosowaniem ipratropium z salbutamolem. W związku z tym, że kompensacyjny oddech hiperwentylacyjny jest ważnym objawem klinicznym kwasicy mleczanowej, co mogłoby być mylnie zinterpretowane jako objaw niepowodzenia leczenia astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), ważne jest zdiagnozowanie rozwijającej się kwasicy mleczanowej podczas ostrego nasilenia się skurczu oskrzeli w przewlekłej astmie lub POChP, aby uniknąć niewłaściwego zwiększenia dawkowania ipratropium z salbutamolem.

Na podstawie informacji przedstawionych w raporcie PSUR, komitet PRAC uznał, że należy zmodyfikować punkty 4.4, 4.8 i 4.9 w Charakterystyce Produktu Leczniczego tak, aby odpowiednio dodać ostrzeżenie o kwasicy mleczanowej, dodać kwasicę mleczanową z częstością „częstość nieznana” i uzupełnić szczegóły dotyczące monitorowania kwasicy mleczanowej w razie przedawkowania ipratropium z salbutamolem. Odpowiednio należy zmodyfikować ulotkę dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ipratropium z salbutamolem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) ipratropium z salbutamolem pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze, zawierające ipratropium z salbutamolem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca odpowiednią zmianę tych pozwoleń.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych.

Poprawki, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenie:

[...] **Kwasicę mleczanową notowano w związku ze stosowaniem dużych dawek terapeutycznych krótko działających agonistów receptorów beta, podawanych dożylnie i w nebulizacji, głównie u pacjentów leczonych z powodu ostrego nasilenia się skurczu oskrzeli w ciężkiej astmie lub obturacyjnej chorobie płuc (patrz punkt 4.8 i 4.9). Zwiększenie stężenia mleczanów może doprowadzić do duszności i kompensacyjnej hiperwentylacji, co może być mylnie zinterpretowane jako objaw niepowodzenia leczenia astmy i doprowadzić do niewłaściwego zwiększenia dawki krótko działających agonistów receptorów beta. W związku z tym zaleca się kontrolować, czy u pacjenta nie zwiększa się stężenie mleczanów w surowicy i czy skutkiem tego nie rozwija się kwasica metaboliczna.**
[...]

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania” klasyfikacji układów i narządów z częstością „częstość nieznana”:

Kwasica mleczanowa (patrz punkt 4.4)

- Punkt 4.9

Punkt dotyczący przedawkowania należy poprawić następująco:

[...] Wszelkie skutki przedawkowania są najprawdopodobniej związane z substancją salbutamol.

Objawy przedawkowania salbutamolu mogą obejmować [...].

Zaobserwowano również kwasicę metaboliczną spowodowaną przedawkowaniem salbutamolu, w tym **kwasicę mleczanową, która wystąpiła zarówno w związku z podawaniem dużych dawek terapeutycznych, jak i z przedawkowaniem krótko działających agonistów receptorów beta. Dlatego też w celu uniknięcia przedawkowania może być wskazane kontrolowanie, czy nie zwiększa się stężenie mleczanów w surowicy i w konsekwencji rozwija się kwasica metaboliczna [szczególnie, jeśli utrzymuje się lub nasila przyspieszenie częstości oddechów (tachypnoe), pomimo ustąpienia innych objawów skurczu oskrzeli, takich jak świsty].** [...]

Ulotka dołączona do opakowania

- Punkt 2 **Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]**

Ostrzeżenia i środki ostrożności

[...]

W związku ze stosowaniem salbutamolu w dużych dawkach leczniczych występowało zaburzenie zwane kwasica mleczanowa, głównie u pacjentów leczonych z powodu ostrych

skurczów oskrzeli (patrz punkt 3 i 4). Zwiększenie steżenia mleczanów może doprowadzić do duszności i hiperwentylacji, nawet jeżeli nastąpi poprawa w odniesieniu do świstów. Jeżeli pacjent czuje, że lek nie działa tak dobrze, jak zwykle i konieczne jest skorzystanie z nebulizacji częściej niż zalecał to lekarz, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

[...]

- Punkt 4

[...] Mogą również wystąpić następujące objawy niepożądane, ale częstość ich występowania jest nieznana:

[...] **Stan zwany kwasica mleczanowa, która może powodować ból brzucha, hiperwentylację, duszność, nawet jeżeli nastąpi poprawa w odniesieniu do świstów, zimne stopy i dłonie, nieregularne bicie serca lub uczucie pragnienia.**[...]

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w październiku 2017 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	25 listopada 2017 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	24 stycznia 2018 r.