

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o Relatório de Avaliação do PRAC sobre o RPS para ipratrópio / salbutamol, as conclusões científicas são as seguintes:

Houve respectivamente 5 e 8 casos de acidose láctica com salbutamol / ipratrópio relatados durante o período de relatório e cumulativamente. Como a respiração hiperventilação compensatória é um importante sinal clínico de acidose láctica que pode ser mal interpretado como um sinal de asma ou insuficiência de tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), é importante diagnosticar a acidose láctica em desenvolvimento durante a exacerbação aguda do broncoespasmo seja em asma grave ou DPOC a fim de evitar a intensificação inadequada da administração de ipratrópio / salbutamol.

Com base nas informações apresentadas neste RPS, o PRAC considerou que as seções 4.4, 4.8 e 4.9 do Resumo das Características do Produto deveriam ser alteradas para adicionar um aviso sobre a acidose láctica respectivamente, adicionar acidose láctica com uma frequência desconhecida e fornecer detalhes sobre o monitoramento da acidose láctica em caso de sobredosagem com salbutamol / ipratrópio. O Folheto Informativo é atualizado de acordo.

O CMDh concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

## **Fundamentos da recomendação da alteração dos termos** da Autorização de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao salbutamol / ipratrópio, o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm salbutamol/ipratrópio se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do produto.

O CMDh conclui que os termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos adicionais que contêm ipratrópio /salbutamol estão atualmente autorizados na UE ou serão sujeitos a procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que essas autorizações de introdução no mercado sejam variadas de acordo.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Produto dos medicamentos autorizados por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas seções relevantes do Resumo das Características do Medicamento** (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

## **Resumo das Características do Medicamento**

- Seção 4.4

Uma advertência deve ser adicionada da seguinte forma:

[...] **A acidose láctica tem sido relatada na associação com doses terapêuticas elevadas de terapia com beta-agonista de curta duração intravenosa e nebulizado, principalmente em pacientes tratados por uma exacerbação aguda de broncoespasmo em asma grave ou doença pulmonar obstrutiva crônica (ver Seção 4.8 e 4.9). Aumento dos níveis de lactato pode levar a dispneia e hiperventilação compensatória, o que pode ser mal interpretado como um sinal de falha no tratamento da asma e provocar à intensificação inadequada do tratamento com beta-agonista de curta duração. Portanto recomenda-se que os pacientes sejam monitorados para o desenvolvimento da elevação do lactato sérico e conseqüente acidose metabólica neste cenário.** [...]

- Seção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas sob o Metabolismo SOC e desordens nutricionais com uma frequência desconhecida:

### **Acidose láctica (ver seção 4.4)**

- Seção 4.9

A seção sobre overdose/ sobredosagem deve ser revisada da seguinte forma:

[...] Qualquer efeito de sobredosagem provavelmente deve estar relacionado ao componente de salbutamol.

As manifestações de sobredosagem com salbutamol podem incluir [...].

Acidose metabólica também foi observada com sobredosagem de salbutamol, incluindo **acidose láctica que foi relatada na associação com doses terapêuticas elevadas assim como sobredosagens de terapia com beta-agonista de curta duração, portanto o monitoramento da elevação do lactato sérico e conseqüente acidose metabólica (especialmente se houver persistência ou agravamento de taquipnéia, apesar da resolução de outros sinais de broncoespasmo, como sibilos/pieira) podem ser indicados no cenário de sobredosagem.** [...]

## **Folheto Informativo**

- Seção 2 **O que você precisa saber antes de usar [Nome do Produto]**

### **Advertências e Precauções**

[...]

**Uma condição conhecida como acidose láctica foi relatada na associação com doses terapêuticas elevadas de salbutamol, principalmente nos pacientes tratados para broncoespasmo agudo (ver seções 3 e 4). O aumento nos níveis de lactato pode levar à falta de ar e à hiperventilação, mesmo que possa haver melhora na sua pieira. Se você acha que**

**seu medicamento não está funcionando tão bem como de costume e você precisa usar o nebulizador mais do que for recomendado por seu médico, imediatamente fale com um médico.**

[...]

- Seção 4

[...] Os seguintes efeitos secundários também podem ocorrer mas a frequência destes não é conhecida:

[...] **Uma condição conhecida como acidose láctica pode causar dor de estômago, hiperventilação, falta de ar, mesmo que possa haver melhora na sua pieira, pés e mãos frios, batimentos cardíacos irregulares ou sede.** [...]

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição CMDh:	Reunião CMDh em outubro de 2017
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	25 de novembro de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	24 de janeiro de 2018