

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon lääketurvallisuuden riskiarviointikomitean laatiman ipratropiumia/salbutamolia koskevan arviointiraportin, tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Raportointijakson aikana havaittiin 5 ja kumulatiivisesti kertyi 8 salbutamoliin/ipratropiumiin liittyvää maitohappoasidoositapausta. Koska kompensoiva hyperventilaatio on maitohappoasidoosin tärkeä kliininen löydös, joka voidaan virheellisesti tulkita merkiksi astman tai keuhkohtamataudin (COPD) hoidon epäonnistumisesta, on tärkeää diagnosoida maitohappoasidoosin kehittyminen vaikeaan astmaan tai keuhkohtaumatautiin liittyvän bronkospasmin akuutin pahenemisen yhteydessä, jotta vältetään aiheeton ipratropiumin tai salbutamolien annon tehostaminen.

Tämän määräajoin julkaistavan turvallisuusraportin (PSUR) tietojen perusteella lääketurvallisuuden riskiarviointikomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 on lisättävä varoitus maitohappoasidoosista, kohtaan 4.8 on lisättävä maitohappoasidoosi yleisyysluokituksella "tuntematon" ja kohdassa 4.9 annettava tietoja maitohappoasidoosin seurantaa varten salbutamolien/ipratropiumin yliannostustapauksessa. Pakkausseloste päivitetään vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) hyväksyy komitean johtopäätökset.

Myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Ipratropiumia ja salbutamolia koskevien tieteellisten johtopäätösten perusteella CMDh katsoo, että ipratropiumia ja salbutamolia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh kanta on, että tämän yksittäisen PSUR-arvion alaisten valmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin ipratropiumia/salbutamolia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

**Kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat
muutokset**

Valmistetietojen asianomaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu** ja **lihavoitu**, poistettava teksti on ylliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus on lisättävä:

[...] **Maitohappoasidoosia on raportoitu suuriannoksisen laskimoon sekä nebulisoituna annetun lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon yhteydessä, pääasiassa potilailla, joita on hoidettu vaikeaan astmaan tai keuhkohtaumatautiin liittyvän bronkospasmin akuutin pahenemisen vuoksi (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Laktaattipitoisuuksien kasvu saattaa johtaa hengenahdistukseen ja kompensoivaan hyperventilaatioon, jotka voidaan virheellisesti tulkita merkeiksi astmahoidon epäonnistumisesta, mikä voi johtaa aiheettomaan lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon tehostamiseen. Sen vuoksi suositellaan, että tällaisessa tilanteessa potilaiden tilaa seurataan seerumin laktaatin kohoamisen ja siitä johtuva metabolisen asidoosin kehittymisen varalta.** [...]

- Kohta 4.8

Elinjärjestelmäluokkaan Aineenvaihdunta ja ravitsemus on lisättävä seuraava haittavaikutus yleisyysluokituksella "tuntematon":

Maitohappoasidoosi (ks. kohta 4.4)

- Kohta 4.9

Yliannostusta käsittelevä kohta on muutettava seuraavasti:

[...] Yliannostuksen oireet liittyvät siitä syystä todennäköisesti salbutamoliainesosaan.

Salbutamolin yliannostuksen ilmenemismuotoihin voi kuulua [...].

Metabolista asidoosia on myös havaittu salbutamolin yliannostuksen yhteydessä, mukaan lukien **maitohappoasidoosia, jota on raportoitu lyhytvaikutteisen beeta-agonistihoidon yhteydessä suuriin hoitoannoksiin ja yliannostukseen liittyen. Siksi potilaan seuranta kohonneen seerumin laktaattipitoisuuden ja siitä johtuvan metabolisen asidoosin varalta voi olla aiheellista yliannostustilanteissa (erityisesti jos takypnea jatkuu tai pahenee, vaikka bronkospasmin muut löydökset, kuten hengityksen vinkuminen helpottuvat).** [...]

Pakkausseloste

- Kohta 2 **Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät [valmisteen nimi] -valmistetta**

Varoitukset ja varotoimet

[...]

Maitohappoasidoosina tunnetun oireyhtymän on raportoitu liittyvän salbutamolin suuriin hoitoannoksiin erityisesti potilailla, jotka saavat hoitoa akuuttiin bronkospasmiin (ks. kohdat 3 ja 4). Laktaattipitoisuuksien kohoaminen voi johtaa hengenahdistukseen ja hyperventilaatioon (voimistuneeseen hengitykseen), vaikka hengityksen vinkuminen olisi vähentynyt. Jos sinusta tuntuu, että lääke ei toimi yhtä hyvin kuin normaalisti ja koet

tarvetta käyttää sumutinta enemmän kuin lääkärisi on suositellut, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

[...]

- Kohta 4

[...] Myös seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä, mutta niiden yleisyys ei ole tiedossa:

[...] **Tila, joka tunnetaan nimellä maitohappoasidoosi, joka voi aiheuttaa vatsakipuja, hyperventilaatiota, hengenahdistusta, vaikka hengityksen vinkuminen olisi vähentynyt, käsien ja jalkojen palelemista, epäsäännöllistä sydämen sykettä tai janoa.** [...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	Lokakuun 2017 CMDh-kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	25. marraskuuta 2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	24. tammikuuta 2018