

Annexe I

**Les conclusions et les raisons scientifiques de la modification des termes de
l'autorisation de mise sur le marché(s)**

Les conclusions scientifiques

En tenant compte du rapport d'évaluation PRAC sur les PSUR pour ipratropium / salbutamol, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Il y en avait respectivement Cinq et 8 cas d'acidose lactique avec salbutamol / ipratropium ont été rapportés respectivement pendant la période couvrant ce PSUR et au cours de la revue cumulative. L'hyperventilation réactionnelle est un signe clinique révélateur d'acidose lactique qui peut être mal interprété comme une insuffisance du traitement bronchodilatateur de l'asthme ou de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Il est important de diagnostiquer une acidose lactique au cours d'un d'unbronchospasme aigu dans un asthme sévère ou d'une exacerbation de BPCO afin d'éviter l'augmentation inadaptée des doses d'ipratropium /salbutamol.

Sur la base des informations présentées dans ce PSUR, le PRAC a considéré que les rubriques 4.4, 4.8 et 4.9 du Résumé des Caractéristiques du Produit devraient être modifiées pour ajouter une mise en garde concernant le risque de survenue d'acidose lactique, ajouter le risque d'acidose lactique avec une fréquence indéterminée et préciser la nécessité d'une surveillance du risque d'acidose lactique en cas de surdosage avec de salbutamol / d'ipratropium. La notice patiente est modifiée en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques de PRAC.

Les raisons de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant l'ipratropium / le salbutamol, CMDh est d'avis que le bilan risques/ avantages du (des) médicament (s) contenant de l'ipratropium / du salbutamol est inchangé, sous réserve des modifications proposées aux informations sur le produit.

Le CMDh a conclu à la nécessité de modifier les autorisations de mise sur le marché des produits à l'issue de l'évaluation des données de ce PSUR. . Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'ipratropium / du salbutamol sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont soumis à des procédures d'autorisation futures dans l'UE, le CMDh recommande que ces autorisations de mise sur le marché soient modifiées en conséquence.

Annexe II

**Les modifications apportées aux informations sur le produit du (des)
médicament (s) autorisé (s) au niveau national**

Les modifications à inclure dans les rubriques concernées dans le Résumés des caractéristiques du produit et ses annexes (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Le résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Ajouter la mise en garde suivante :

[...]Des cas d'acidose lactique associée à l'administration de doses élevées de bêta2-agonistes de courte durée d'action par voie intraveineuse ou en nébulisation ont été rapportés. Pour la majorité d'entre eux, les bêta2-agonistes étaient administrés en traitement d'un bronchospasme aigu ou d'une exacerbation chez des patients présentant un asthme sévère ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (voir rubriques 4.8 et 4.9). L'augmentation du taux de lactates dans le sang peut entraîner une dyspnée et une hyperventilation réactionnelle qui peuvent être interprétés comme une insuffisance de traitement de l'asthme conduisant à l'administration réitérée de bêta2-agoniste de courte durée d'action de façon inadaptée. La surveillance des lactates sanguins et du risque d'acidose lactique est donc recommandée dans ces situations. [...]

- Rubrique 4.8

Ajouter dans la classe organe "Troubles du métabolisme et de la nutrition" selon une fréquence indéterminée :

Acidose lactique (voir rubrique 4.4)

- Rubrique 4.9

Modifier la rubrique 4.9 Surdosage comme suit :

[...]Les effets d'un surdosage sont donc liés essentiellement à la présence de salbutamol. Les symptômes de surdosage avec le salbutamol peuvent inclure: [...].

Une acidose métabolique a également été observée en relation avec un surdosage en salbutamol, comprenant des cas d'acidose lactique associée à l'administration de doses thérapeutiques élevées de bêta2-agonistes de courte durée d'action. Par conséquent, la surveillance du taux de lactates dans le sang et du risque d'acidose lactique (notamment en cas de persistance ou d'aggravation de la tachypnée malgré la réduction des signes bronchospasme tels que les sibilants) peut être requise en cas de surdosage. [...]

Notice-patients

- Rubrique 2 **Ce que vous devez savoir avant d'utiliser [Nom du produit]**

Les avertissements et les précautions

[...]

Des troubles regroupés sous le nom d'acidose lactique ont été rapportés chez des patients traités pour un bronchospasme aigu par des doses très élevées de salbutamol (voir rubriques 3 et 4). L'augmentation du taux de lactate dans le sang, qui fait partie de ces troubles, peut entraîner un essoufflement et une hyperventilation alors même que les

sifflements bronchiques que vous ressentiez ont régressé. Si vous avez l'impression que votre médicament ne vous soulage pas comme il le fait d'habitude et que vous devez utiliser votre nébuliseur plus fréquemment que ce que votre médecin vous a prescrit, consulter immédiatement un médecin.

[...]

- Rubrique 4

[...]Les effets secondaires suivants peuvent également apparaître, mais leurs fréquences de survenue ne sont pas connus:

[...]Troubles regroupés sous le nom d'acidose lactique pouvant se manifester par des maux à l'estomac, l'hyperventilation (augmentation des mouvements respiratoires), un essoufflement alors que les sifflements bronchiques que vous ressentiez se sont améliorés, une sensation de pieds ou de mains froids, des battements cardiaques irréguliers ou une sensation de soif. [...]

Annexe III

Le calendrier pour la mise en œuvre de cette position

Le calendrier pour la mise en œuvre de cette position

L'adoption de la position CMDh:	La réunion CMDh d'octobre 2017
La transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes à la position:	Le 25 novembre 2017
La mise en œuvre de la position par les États membres (la présentation de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	Le 24 janvier 2018