

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione all'immissione in commercio.**

Conclusioni scientifiche

Tenuto conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per ipratropio/salbutamolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

ci sono stati rispettivamente 5 e 8 casi di acidosi lattica durante il trattamento con ipratropio/salbutamolo, riportati durante il periodo di riferimento e cumulativamente. Poiché l'iperventilazione compensatoria è un importante segno clinico dovuto all'acidosi lattica che potrebbe essere interpretata in modo errato come segno del fallimento terapeutico dell'asma oppure della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), è importante diagnosticare l'acidosi lattica che si sviluppa durante la riacutizzazione del broncospasmo o in caso di asma severa o di BPCO, per evitare inappropriati aumenti di frequenza di somministrazione del medicinale.

Sulla base delle informazioni presentate in questo PSUR, il PRAC ha considerato che i paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto devono essere modificati per aggiungere rispettivamente l'avvertenza sull'acidosi lattica, l'acidosi lattica con una frequenza non nota e fornire i dettagli sul monitoraggio per l'acidosi lattica in caso di sovradosaggio di ipratropio/salbutamolo. Il foglio illustrativo viene aggiornato di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell' autorizzazione all'immissione in commercio.

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ipratropio/salbutamolo, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio-rischio dei medicinali contenenti ipratropio/salbutamolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti ipratropio/salbutamolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale autorizzato a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

La seguente avvertenza deve essere aggiunta:

[...] **L'acidosi lattica è stata riportata in associazione ad alte dosi terapeutiche di beta-agonisti a breve durata d'azione somministrate per via endovenosa e inalatoria, soprattutto in pazienti trattati per una riacutizzazione del broncospasmo nell'asma severa o nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). L'aumento dei livelli di lattato può portare a dispnea e iperventilazione compensatoria, la quale potrebbe essere interpretata come un segno del fallimento del trattamento dell'asma e può portare a inappropriati aumenti di frequenza di somministrazione del beta-agonista a breve durata d'azione. Si raccomanda pertanto che i pazienti siano monitorati per lo sviluppo di lattato sierico elevato e conseguente insorgenza di acidosi metabolica in questo contesto.** [...]

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la SOC disturbi del metabolismo e della nutrizione con frequenza non nota:

Acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4)

- Paragrafo 4.9

Il paragrafo relativo al sovradosaggio deve essere modificato come segue:

[...] Tutti gli effetti di sovradosaggio quindi sono probabilmente correlati al componente salbutamolo.

Le manifestazioni di sovradosaggio con salbutamolo possono includere [...].

L'acidosi metabolica è stata osservata anche a causa del sovradosaggio di salbutamolo, tra cui **l'acidosi lattica che è stata segnalata in associazione ad alte dosi terapeutiche così come al sovradosaggio di beta-agonisti a breve durata d'azione. Pertanto, il monitoraggio per l'elevato livello di lattato sierico e la conseguente insorgenza di acidosi metabolica (in particolare se c'è persistenza o peggioramento della tachipnea nonostante la risoluzione di altri segni di broncospasmo come il respiro sibilante) può essere indicato come sovradosaggio.** [...]

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2 **Cosa deve sapere prima di usare [Nome del prodotto]**

Avvertenze e precauzioni

[...]

Una condizione conosciuta come acidosi lattica è stata riportata in associazione ad alte dosi terapeutiche di salbutamolo, principalmente nei pazienti trattati per broncospasmo acuto (vedere paragrafi 3 e 4). L'aumento dei livelli plasmatici di lattato può portare alla mancanza di respiro e all'iperventilazione, nonostante il suo respiro sibilante migliori. Se pensa che il medicinale non sia più efficace e che sia necessario utilizzare il nebulizzatore più di quanto il medico le abbia raccomandato, si rivolga immediatamente al medico.

[...]

- Paragrafo 4

[...] Possono verificarsi anche i seguenti effetti indesiderati, ma la frequenza di questi non è nota:

[...] Una condizione conosciuta come acidosi lattica che può causare mal di stomaco, iperventilazione, mancanza di respiro nonostante il suo respiro sibilante migliori, piedi e mani freddi, battito cardiaco irregolare o sete. [...]

Allegato III

Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione della posizione CMDh:	Riunione CMDh Ottobre 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	25 Novembre 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (la presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	24 Gennaio 2018