

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Utifrån utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (PSUR) för ipratropium/salbutamol, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Under PSUR-perioden och kumulativt rapporterades 5 respektive 8 fall av laktacidosis för salbutamol / ipratropium. Kompensatorisk hyperventilering är ett viktigt kliniskt tecken på laktacidosis och detta kan misstolkas som behandlingssvikt av astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). För att en olämplig ökning av ipratropium / salbutamol administrering ska undvikas är det därför viktigt att utveckling av laktacidosis som uppkommer under en akut exacerbation av bronkospasm vid allvarlig astma eller KOL diagnostiseras korrekt.

Baserat på uppgifterna i denna PSUR, har PRAC bedömt att avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9 i produktresumén bör ändras enligt följande: en varning för laktacidosis läggs till, att laktacidosis läggs till under rubriken ingen känd frekvens och att monitorering för laktacidosis i händelse av överdosering med salbutamol / ipratropium läggs till. Bipacksedel uppdateras i enlighet därmed.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ipratropium/salbutamol anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ipratropium/salbutamol är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformation.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ipratropium/salbutamol för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumén

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

[...]

Laktacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser med kortverkande beta-agonister som givits intravenöst och med nebulisator, framför allt hos patienter som behandlats för en akut exacerbation av bronchospasm vid astma eller kronisk obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.8 och 4.9). En ökning av laktatnivåer kan leda till att dyspné och kompensatorisk hyperventilering som skulle kunna misstolkas som behandlingssvikt av astma och som leder till olämplig ökning av behandling med kortverkande beta-agonister. Det rekommenderas därför att ökning av serumlaktatnivåer kontrolleras hos dessa patienter med avseende på utveckling av metabolisk acidosis.

[...]

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar bör dessa läggas till under organklass 'Metabolism och nutrition' med frekvens 'ingen känd frekvens':

Laktacidosis (se avsnitt 4.4)

- Avsnitt 4.9

Avsnittet om överdosering bör ändras enligt följande:

[...] Eventuella effekter av överdosering kommer därför förmodligen vara relaterade till salbutamol.

Symtom på överdosering med salbutamol kan innefatta [...].

Metabolisk acidosis har också observerats vid överdosering av salbutamol, **samt laktacidosis som har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser liksom överdosering med kortverkande beta-agonister. Därför är kontroll för ökning av serumlaktatnivåer och därmed metabolisk acidosis nödvändig i händelse av överdosering (särskilt vid varaktig eller förvärrad takypné trots förbättring av andra tecken på bronchospasm såsom väsande andning).** [...]

Bipacksedeln

- Avsnitt 2 **Vad du behöver veta innan du använder [Produktnamnen]**

Varningar och försiktighet

[...]

Ett tillstånd som kallas laktacidosis (ökad surhetsgrad (mjölksyra) i blodet) har rapporterats i samband med höga doser av salbutamol, framför allt hos patienter som behandlas för akut bronchospasm (kramp i luftrören) (se avsnitt 3 och 4). En ökning av laktatnivåerna

(mjölksyranivån) kan leda till andningssvårigheter och hyperventilering (snabb och ytlig andning) även om andra symtom som väsende andning förbättras. Om du upplever att ditt läkemedel inte fungerar lika bra som vanligt och du behöver använda nebulisatorn mer än din läkare har ordinerat ska du omedelbart tala med en läkare.

[...]

- Avsnitt 4

[...]Följande biverkningar har också rapporterats och förekommer hos ett okänt antal användare:

[...] Ett tillstånd som kallas laktacidosis (ökad surhetsgrad (mjölksyra)) som kan orsaka magsmärtor, hyperventilering (snabb och ytlig andning), andningssvårigheter (även om andra symtom som väsende andning förbättras), kalla händer och fötter, oregelbundna hjärtslag eller törst. [...]

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Oktober 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	25 November 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	24 Januari 2018