

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Etomidat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien und Metaanalysen, die die Auswirkungen von Etomidat auf die Mortalität und Morbidität in unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht haben, kann ein Zusammenhang zwischen einer durch Etomidat verursachten Nebennierensuppression und einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus trat bei allen Patienten eine vorübergehende Nebenniereninsuffizienz auf, hauptsächlich infolge der Inhibition von 11 β -Hydroxylase, was zu verminderten Cortisolspiegeln führte. Deshalb muss „verminderter Cortisolspiegel“ mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ als Nebenwirkung zur Produktinformation von Etomidat enthaltenden Arzneimitteln hinzugefügt werden. In die Produktinformation muss zudem ein Warnhinweis aufgenommen werden, dass Etomidat bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, mit besonderer Vorsicht angewendet werden muss.

Da eine einzelne Induktionsdosis Etomidat zu vorübergehender Nebenniereninsuffizienz und einem verminderten Serum-Cortisolspiegel führen kann müssen Aussagen entfernt werden, die besagen, dass die Nebennierensuppression erst nach längerer/wiederholter Anwendung beobachtet wird und dass ein durch Nebennierensuppression hervorgerufener verminderter Cortisolspiegel nicht mit Veränderungen der Vitalparameter oder nachgewiesener erhöhter Mortalität assoziiert ist.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Etomidat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Etomidat enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Etomidat enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Alle Abschnitte

Es müssen die Aussagen entfernt werden, die besagen, dass die Nebennierensuppression (nur) nach längerer/wiederholter Anwendung beobachtet wird und dass ein durch Nebennierensuppression hervorgerufener verminderter Cortisolspiegel nicht mit Veränderungen der Vitalparameter oder nachgewiesener erhöhter Mortalität assoziiert ist.

- Abschnitt 4.4

Es muss folgender Warnhinweis eingefügt werden:

Eine einzelne Induktionsdosis Etomidat kann zu vorübergehender Nebenniereninsuffizienz und einem verminderten Serum-Cortisolspiegel führen (siehe Abschnitt 5.1 – Pharmakokinetische Eigenschaften).

Etomidat muss bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) muss/müssen mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ unter der Systemorganklasse „Endokrine Erkrankungen“ ergänzt werden:

Verminderter Cortisolspiegel

Packungsbeilage

- Alle Abschnitte, falls zutreffend

Es müssen die Aussagen entfernt werden, die besagen, dass die Nebennierensuppression (nur) nach längerer/wiederholter Anwendung beobachtet wird und dass ein durch Nebennierensuppression hervorgerufener verminderter Cortisolspiegel nicht mit Veränderungen der Vitalparameter oder nachgewiesener erhöhter Mortalität assoziiert ist.

- Abschnitt 2

Es muss folgender Warnhinweis eingefügt werden:

Eine einzelne Induktionsdosis Etomidat kann zu vorübergehender Nebenniereninsuffizienz und einem verminderten Serum-Cortisolspiegel führen.

Etomidat muss bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da die Anwendung von Etomidat in einigen Studien bei diesen Patientengruppen mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert war.

- Abschnitt 4

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) muss/müssen mit der Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ ergänzt werden:

Verminderter Cortisolspiegel

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	14. Juli 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	12. September 2018