

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor etomidaat, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van resultaten van verscheidene studies en meta-analyses waarbij onderzoek werd gedaan naar het effect van etomidaat op de mortaliteit en morbiditeit in verschillende patiëntenpopulaties, kan een verband tussen bijniersuppressie veroorzaakt door gebruik van etomidaat en een verhoogd risico van mortaliteit en morbiditeit bij patiënten in kritieke toestand, waaronder patiënten met sepsis, niet worden uitgesloten. Bovendien is aangetoond dat voorbijgaande bijnierinsufficiëntie bij alle patiënten optreedt, voornamelijk door remming van 11 β -hydroxylase, wat resulteert in verlaagde cortisolspiegels. Derhalve dient 'cortisol verlaagd' als bijwerking te worden toegevoegd aan de productinformatie van producten die etomidaat bevatten, met als frequentie 'zeer vaak'. De productinformatie dient ook een waarschuwing te bevatten dat voorzichtigheid is geboden bij gebruik van etomidaat bij patiënten in kritieke toestand, waaronder patiënten met sepsis.

Aangezien eenmalige inductiedoses etomidaat kunnen leiden tot voorbijgaande bijnierinsufficiëntie en verlaagde serumspiegels van cortisol, dienen daarnaast beweringen te worden verwijderd dat bijniersuppressie uitsluitend na langdurig/herhaald gebruik wordt waargenomen en dat verlaagde cortisolspiegels veroorzaakt door bijniersuppressie niet in verband zijn gebracht met veranderingen in vitale functies of bewijs van verhoogde mortaliteit.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor etomidaat is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) etomidaat bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die etomidaat bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Alle rubrieken

Beweringen dat bijniersuppressie (uitsluitend) na langdurig/herhaald gebruik wordt waargenomen en dat verlaagde cortisolspiegels veroorzaakt door bijniersuppressie niet in verband zijn gebracht met veranderingen in vitale functies of bewijs van verhoogde mortaliteit, dienen te worden verwijderd.

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Eenmalige inductiedoses etomidaat kunnen leiden tot voorbijgaande bijnierinsufficiëntie en verlaagde serumspiegels van cortisol (zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van etomidaat bij patiënten in kritieke toestand, waaronder patiënten met sepsis.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse 'Endocriene aandoeningen', met als frequentie 'zeer vaak':

Cortisol verlaagd

Bijsluiter

- Alle rubrieken indien van toepassing

Beweringen dat bijniersuppressie (uitsluitend) na langdurig/herhaald gebruik wordt waargenomen en dat verlaagde cortisolspiegels veroorzaakt door bijniersuppressie niet in verband zijn gebracht met veranderingen in vitale functies of bewijs van verhoogde mortaliteit, dienen te worden verwijderd.

- Rubriek 2

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Eenmalige inductiedoses etomidaat kunnen leiden tot voorbijgaande remming van de afscheiding van cortisol door de bijniere(n) (bijnierinsufficiëntie) en verlaagde hoeveelheden cortisol in het serum.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van etomidaat bij patiënten in kritieke toestand, zoals bijvoorbeeld patiënten met bloedvergiftiging (sepsis). In enkele studies ging het gebruik van etomidaat namelijk gepaard met een verhoogd risico op overlijden bij deze groep patiënten.

- Rubriek 4

De volgende bijwerking(en) dient (dienen) te worden toegevoegd, met als frequentie 'zeer vaak':

Cortisol verlaagd

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Mei 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	14 juli 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	12 september 2018