

## **Bilaga I**

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

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för etomidat dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserad på resultat från flera studier och meta-analyser som undersöker etomidats effekt på mortalitet och mordibitet hos olika patientpopulationer, kan det inte uteslutas ett samband mellan binjuresuppression orsakad av etomidats användning och en ökad risk för mortalitet och morbiditet hos kritiskt sjuka patienter, inklusive patienter med sepsis. Övergående binjureinsufficiens har dessutom uppträtt hos alla patienter främst genom inhibering av 11 $\beta$ -hydroxylas vilket leder till minskade kortisolnivåer. Minskat kortisol bör därför läggas till som en biverkning i produktinformationen för läkemedel innehållande etomidat med frekvensen mycket vanlig. Produktinformationen ska också inkludera en varning som indikerar att etomidat ska användas med försiktighet hos kritiskt sjuka patienter, inklusive patienter med sepsis.

Som tillägg, eftersom enstaka induktionsdoser av etomidat kan leda till övergående binjureinsufficiens och minskade kortisolnivåer i serum, ska påståenden som antyder att binjuresuppression endast observeras efter långvarig/upprepad användning och att minskade kortisolnivåer orsakade av binjuresuppression inte har förknippats med ändringar i vitala tecken eller evidens av ökad mortalitet, strykas.

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

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

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

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller etomidat 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)

### **Produktresumé**

- Alla avsnitt

Påståenden att binjuresuppression (endast) observeras efter långvarig/upprepad användning och att minskade kortisolnivåer orsakade av binjuresuppression inte har förknippats med ändringar i vitala tecken eller evidens av ökad mortalitet, ska strykas.

- Avsnitt 4.4

En varning enligt följande ska läggas till:

**Enstaka induktionsdoser av etomidat kan leda till övergående binjureinsufficiens och minskade kortisolnivåer i serum (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper)**

**Etomidat ska användas med försiktighet hos kritiskt sjuka patienter, inklusive patienter med sepsis.**

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Endokrina systemet med frekvensen mycket vanlig:

### **Minskat kortisol**

### **Bipacksedel**

- Alla relevanta avsnitt

Påståenden att binjuresuppression (endast) observeras efter långvarig/upprepad användning och att minskade kortisolnivåer orsakade av binjuresuppression inte har förknippats med ändringar i vitala tecken eller evidens av ökad mortalitet, ska strykas.

- Avsnitt 2

En varning enligt följande ska läggas till:

**Enstaka induktionsdoser av etomidat kan leda till övergående binjuresuppression och minskade kortisolnivåer i serum.**

**Etomidat ska användas med försiktighet hos kritiskt sjuka patienter, inklusive patienter med sepsis, eftersom det har förknippats med ökad risk för mortalitet i några studier med dessa patientgrupper.**

- Avsnitt 4

Följande biverkning(ar) ska läggas till med frekvensen mycket vanlig:

### **Minskat kortisol**

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	14 juli 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	12 september 2018