

**Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per etomidato, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei risultati di diversi studi e metanalisi che hanno analizzato l'effetto dell'etomidato sulla mortalità e la morbilità in diverse popolazioni di pazienti, non è possibile escludere un'associazione tra la soppressione surrenalica causata dall'uso di etomidato e un aumento del rischio di mortalità e morbilità nei pazienti in condizioni critiche, compresi quelli con sepsi. Inoltre, è stato dimostrato che in tutti i pazienti si manifesta un'insufficienza surrenalica transitoria, principalmente attraverso l'inibizione della 11 $\beta$ -idrossilasi con conseguente riduzione dei livelli di cortisolo. Pertanto, la riduzione del cortisolo deve essere aggiunta come reazione avversa alle informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti etomidato, con frequenza "molto comune". Le informazioni sul prodotto devono includere anche un'avvertenza indicante che l'etomidato deve essere usato con cautela nei pazienti in condizioni critiche, compresi quelli con sepsi.

Inoltre, poiché singole dosi di induzione di etomidato possono determinare un'insufficienza surrenalica transitoria e una riduzione dei livelli sierici di cortisolo, si deve eliminare il testo indicante che la soppressione surrenalica si osserva solo dopo un uso prolungato/ripetuto e che i ridotti livelli di cortisolo causati dalla soppressione surrenalica non sono stati associati a variazioni nei segni vitali o a evidenza di un aumento della mortalità.

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> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su etomidato, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio <del medicinale contenente> <dei medicinali contenenti> etomidato sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Di conseguenza, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio relative ad altri medicinali contenenti etomidato, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> 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**

- Tutti i paragrafi

Il testo indicante che la soppressione surrenalica si osserva (solo) dopo un uso prolungato/ripetuto e che i ridotti livelli di cortisolo causati dalla soppressione surrenalica non sono stati associati a variazioni nei segni vitali o a evidenza di un aumento della mortalità deve essere eliminato.

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

**Singole dosi di induzione di etomidato possono determinare un'insufficienza surrenalica transitoria e una riduzione dei livelli sierici di cortisolo (vedere paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche).**

**Etomidato deve essere usato con cautela nei pazienti in condizioni critiche, compresi quelli con sepsi.**

- Paragrafo 4.8

La(e) seguente(i) reazione(i) avversa(e) deve(ono) essere aggiunta(e) alla classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC) sotto Patologie endocrine, con frequenza "molto comune":

### **Riduzione del cortisolo**

#### **Foglio illustrativo**

- Tutti i paragrafi, laddove applicabile

Il testo indicante che la soppressione surrenalica si osserva (solo) dopo un uso prolungato/ripetuto e che i ridotti livelli di cortisolo causati dalla soppressione surrenalica non sono stati associati a variazioni nei segni vitali o a evidenza di un aumento della mortalità deve essere eliminato.

- Paragrafo 2

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

**Singole dosi di induzione di etomidato possono determinare un'insufficienza surrenalica transitoria e una riduzione dei livelli di cortisolo nel sangue.**

**Etomidato deve essere usato con cautela nei pazienti in condizioni critiche, compresi quelli con setticemia, dato che in alcuni studi è risultato associato a un aumentato rischio di mortalità in questi gruppi di pazienti.**

- Paragrafo 4

La(e) seguente(i) reazione(i) avversa(e) deve(ono) essere aggiunta(e) con frequenza "molto comune":

### **Riduzione del cortisolo**

### **Allegato III**

#### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

### **Tempistica per l'attuazione del presente parere**

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di maggio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	14 luglio 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	12 settembre 2018