CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Etomidate-Lipuro, 2 mg/ml, emulsja do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml emulsji do wstrzykiwań zawiera 2 mg etomidatu *(Etomidatum)*
1 ampułka zawiera 20 mg etomidatu w 10 ml emulsji do wstrzykiwań.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 ampułka (10 ml) emulsji do wstrzykiwań zawiera:

Olej sojowy	1,0 g
Sód (w postaci sodu oleinianu)	0,23 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Emulsja do wstrzykiwań
Mleczno biała emulsja typu ”olej w wodzie”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Znieczulenie ogólne

Uwaga:
W przypadku krótkotrwałego znieczulenia Etomidate-Lipuro należy podawać łącznie z odpowiednim środkiem przeciwbólowym.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Etomidate-Lipuro może być podawany wyłącznie przez lekarza umiejącego wykonać intubację dotchawiczą i dysponującego sprzętem do resuscytacji.

Dawkowanie

Dawki muszą być dostosowane odpowiednio do indywidualnych reakcji pacjenta i klinicznego efektu działania leku.

Należy przestrzegać poniższych instrukcji dawkowania:

Ogólnie: bezpieczna dawka nasenna mieści się w zakresie: od 0,15 do 0,3 mg etomidat /kg masy ciała, co odpowiada od 0,075 do 0,15 ml Etomidate–Lipuro /kg masy ciała.

Dzieci powyżej 6 miesiąca życia i młodzież w wieku do 15 roku życia oraz osoby starsze otrzymują pojedynczą dawkę od 0,15 do 0,2 mg etomidatu /kg masy ciała, co odpowiada od 0,075 do 0,1 ml Etomidate–Lipuro /kg masy ciała. U pacjentów należących do wymienionych grup wiekowych dokładną dawkę należy dostosować do efektów klinicznych działania leku.

U pacjentów z marskością wątroby oraz leczonych wcześniej lekami neuroleptycznymi dawkę należy zmniejszyć.

W celu uniknięcia zbyt wolnej dyfuzji produktu Etomidate-Lipuro w mózgu u pacjentów z jawną padaczką lub podwyższoną tendencją do drgawek, produkt Etomidate-Lipuro należy wstrzykiwać szybko, tj. w przeciągu kilku sekund. Dobra dostępność biologiczna i szybka dystrybucja etomidatu w mózgu zapobiegają występowaniu drgawek.

W przypadku zastosowania produktu w celu przerwania stanu padaczkowego lub serii napadów padaczkowych należy szybko, tj. w ciągu 10 sekund, wstrzyknąć odpowiednią dawkę etomidatu (0,3 mg/kg masy ciała, odpowiadającą 0,15 ml produktu Etomidate-Lipuro). W razie potrzeby dawkę tą można podać kilka razy.

Sposób i droga podawania

Produkt Etomidate-Lipuro należy wyłącznie podawać dożylnie, z zasady powoli (pojedyncza dawka w ciągu ok. 30 sekund), w razie potrzeby dawkę można podzielić na kilka części. Jeśli uprzednio nie podano pacjentowi fentanylu, podczas wstrzykiwania nierozcieńczonego produktu Etomidate-Lipuro do małych żył pojawia się łagodny ból. Dlatego należy podawać produkt do większych żył.
Należy unikać wstrzyknięć dotętniczych, gdyż istnieje ryzyko spowodowania martwicy przez etomidat podawany dotętniczo.
Wstrzykiwanie poza żyłę może spowodować silny ból.
Przed podaniem Etomidate-Lipuro należy zastosować odpowiednią premedykację w celu uniknięcia mioklonii. Zalecane jest podanie beznodiazepin, np. diazepamu, który może być wstrzykiwany domięśniowo na około 1 godzinę lub dożylnie na 10 minut przed podaniem produktu Etomidate-Lipuro.
Więcej informacji, patrz punkty 6.2 i 6.6.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Etomidate-Lipuro nie wolno podawać pacjentom z rozpoznaną nadwrażliwością na etomidat, olej sojowy lub inną substancję pomocniczą.
Nie należy stosować u noworodków i niemowląt do szóstego miesiąca życia.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Badania na zwierzętach wykazały, że produkt Etomidate-Lipuro posiada potencjał porfirogeniczny. W związku z tym nie należy go podawać pacjentom z zaburzeniami dziedzicznymi biosyntezy hemu.
Chwilowy bezdech może wystąpić po podaniu większych dawek etomidatu w połączeniu z lekami hamującymi ośrodkowy układ nerwowy.
Pojedyncze indukujące dawki etomidatu mogą prowadzić do przemijającej niewydolności nadnerczy i zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy (patrz punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne).

Etomidat należy stosować z ostrożnością u pacjentów w stanie krytycznym, w tym u pacjentów z posocznicą.
W przypadku zaburzeń czynności kory nadnerczy oraz w trakcie bardzo długich zabiegów chirurgicznych, może być konieczne podanie kortyzolu, np. 50 – 100 mg hydrokortyzonu.

Produkt Etomidate-Lipuro nie działa przeciwbólowo. W przypadku krótkotrwałego znieczulenia należy podać silny lek przeciwbólowy, taki jak np. fentanyl, równocześnie lub przed podaniem produktu Etomidate-Lipuro. Należy zapoznać się z informacjami w punkcie 6.2.

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu (w postaci olenianiu sodu) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Lek zawiera olej sojowy. Nie stosować w razie stwierdzonej nadwrażliwości na orzeszki ziemne albo soję.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie nasenne etomidatu nasilają: neuroleptyki, opioidy, leki uspokajające i alkohol.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży. W związku z tym produkt Etomidate-Lipuro można podawać kobietom w ciąży tylko w wyjątkowych przypadkach, w razie braku innej alternatywy.
Etomidat przenika do mleka matki. Jeżeli produkt Etomidate-Lipuro musi być podawany w okresie laktacji, należy przerwać karmienie piersią na co najmniej 24 godziny od podania leku; uzyskane w tym czasie mleko ludzkie należy zniszczyć.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nawet jeżeli produkt Etomidate-Lipuro jest stosowany zgodnie z zaleceniami, pacjenci po jego zażyciu nie będą w stanie prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w ciągu co najmniej 24 godzin od zażycia.
Produkt leczniczy Etomidate-Lipuro wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

4.8. Działania niepożądane

Podobnie jak większość anestetyków o działaniu ogólnym, etomidat wpływa na funkcje układu oddechowego i układu krążenia. Także, jak większość innych anestetyków o działaniu ogólnym, etomidat może wywoływać mimowolne ruchy mięśniowe (mioklonie). Poza tym, etomidat często wpływa na czynność kory nadnerczy.

Zaobserwowano następujące działania niepożądane etomidatu:

Zaburzenia układu immunologicznego *Bardzo rzadko (< 1 na 10 000 przypadków):*
Odnotowano reakcje alergiczne oraz rzadkie przypadki skurczy oskrzeli i reakcje anafilaktycznych. Zanotowano przypadki uwalniania histaminy po podaniu etomidatu.

Zaburzenia endokrynologiczne
Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków):
Etomidat hamuje syntezę steroidów w korze nadnerczy. Po podaniu pojedynczej dawki etomidatu odpowiedź nadnerczy na czynniki powodujące stres jest w widoczny sposób zmniejszona przez ok. 3 – 6 godzin. Patrz punkt 4.4. Zmniejszenie stężenia kortyzolu

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków):
Po pojedynczej dawce etomidatu u pacjentów, którzy nie potrzymali premedykacji, obserwuje się niekontrolowane ruchy mięśni (mioklonie), patrz punkt 5.1. Można im zapobiec poprzez podanie pacjentom przed znieczuleniem opioidów lub benzodiazepin. Patrz też punkt 4.2.

Rzadko (<1 na 100, ≥ 1 na 1 000 przypadków):
Dreszcze

Bardzo rzadko (<1 na 10 000 przypadków):
Drgawki

Zaburzenia serca
Rzadko (<1 na 1 000, ≥ 1 na 10 000 przypadków)
Arytmia

Zaburzenia naczyniowe
Często (<1 na 10, ≥1 na 100 przypadków)
Może wystąpić lekkie, przejściowe obniżenie ciśnienia krwi jako reakcja na obniżenie obwodowego oporu naczyniowego.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Często (<1 na 10, ≥1 na 100 przypadków):
Zatrzymanie oddychania oraz bezdech mogą wystąpić szczególnie po podaniu dużych dawek etomidatu w połączeniu z lekami hamującymi ośrodkowy układ nerwowy.
Rzadko (<1 na 100, ≥ 1 na 1 000 przypadków):
Kaszel, kurcz krtani.

Zaburzenia żołądka i jelit *Często (<1 na 10, ≥1 na 100 przypadków):*
Po podaniu etomidatu występują mdłości i wymioty, które jednak są spowodowane głównie opioidami podanymi jednocześnie lub w premedykacji.
Rzadko (<1 na 100, ≥ 1 na 1 000 przypadków):
Czkawka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często (<1 na 10, ≥1 na 100 przypadków):
Łagodny ból w trakcie wstrzykiwania, pojawiający się głównie w przypadku podawania nierozcieńczonego produktu do małych żył bez uprzedniego podania fentanylu - patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za

pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

W przypadkach przedawkowania, zwłaszcza gdy etomidat jest stosowany jednocześnie z wziewnymi środkami usypiającymi, może nastąpić wydłużenie okresu snu oraz krótki okres bezdechu.
Stosując produkt Etomidate-Lipuro należy mieć dostęp do sprzętu i środków leczniczych wymaganych w trakcie prowadzenia znieczulenia ogólnego w tym wspomagających oddychanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki do znieczulania ogólnego.
Kod ATC: N01A X07.

W badaniu EEG pierwsze zmiany zapisu występują po 36 sekund po podaniu dawki produktu Etomidate-Lipuro, efekt szczytowy pojawia się po 46 sekundach.
Efekt działania leku pojawia się bardzo szybko, działanie nasenne jest krótkie w wyniku redystrybucji i degradacji. Pojedyncza dawka 0,3 mg/kg masy ciała prowadzi w ciągu 10 s do utraty przytomności i anestezji trwającej 3-5 minut.

Etomidat powoduje przemijające hamowanie czynności wydzielniczej nadnerczy, z następowym obniżeniem poziomu kortyzolu w surowicy krwi. Spadek poziomu kortyzolu w osoczu jest spowodowany czasowym, całkowicie odwracalnym, hamowaniem aktywności enzymatycznej 11-□-hydroksylazy. Hamowanie syntezy kortyzolu, nie reagujące na podanie ACTH, może trwać do 6 godzin po podaniu pojedynczej dawki 0,3 mg etomidatu na kilogram masy ciała. Zahamowanie syntezy kortyzolu jest odwracalne i zależy od stężenia etomidatu w osoczu. Osoczowe stężenie poniżej 50 nmol nie ma lub prawie nie ma hamującego efektu. Takie stężenie występuje po 4 godzinach od podania pojedynczej dawki etomidatu.

Po podaniu etomidatu, czasem obserwuje się niekontrolowane ruchy mięśni (mioklonie). Związane są one z odhamowaniem fizjologicznych pobudzeń z międzymózgowia, identycznych do mioklonii hypnogenicznych podczas snu fizjologicznego.

Stwierdzono, że etomidat posiada właściwości przeciwdrgawkowe oraz wywiera ochronny efekt na komórki mózgowe chroniąc je przed uszkodzeniem związanym z niedotlenieniem.

Ponieważ etomidat nie działa przeciwbólowo, w przypadku znieczulenia do zabiegów operacyjnych należy podać odpowiedni silny lek przeciwbólowy.

Substancja czynna – etomidat- działa nasennie i jest stosowana w znieczuleniu ogólnym. Etomidate-Lipuro to produkt leczniczy, w którym etomidat, rozpuszczalny w tłuszczach,

obecny jest w emulsji tłuszczowej będącej mieszaniną oleju sojowego, średniołańcuchowych trójglicerydów i lecytyny jaja kurzego, nie zawierający żadnych środków zwiększających rozpuszczalność. Emulsja, użyta jako nośnik, jest od wielu lat stosowana w żywieniu pozajelitowym i jest dobrze tolerowana.
Emulsje zawierające etomidat do wstrzykiwań pozwalają, statystycznie znamiennie ($p<0.00001$), obniżyć częstość występowania miejscowych działań niepożądanych, obserwowanych podczas stosowania wodnych preparatów etomidatu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

W oparciu o piśmiennictwo, powszechnie wiadomo, że cząsteczki tłuszczu mają krótki okres półtrwania. Po podaniu dożylnym, etomidat - składnik aktywny - ulega szybkiemu oddzieleniu od cząsteczek emulsji tłuszczowej. Nie stwierdzono różnic pomiędzy Etomidate-Lipuro, a innymi postaciami etomidatu pod względem stężeń w surowicy krwi i parametrów farmakokinetycznych.
Znikanie z osocza-metabolizm emulsji lipidowej nie koliduje z okresem półtrwania etomidatu. Etomidate-Lipuro i preparat wodny mają porównywalne okresy półtrwania, czasy dystrybucji i czasy aktywności. Statystycznie znaczących różnic nie wykryto.
Po podaniu dożylnym około 76,5% leku ulega związaniu z białkami osocza (głównie z albuminami). Odsetek związanego leku zmniejsza się w przewlekłych chorobach wątroby i nerek. Nie zaobserwowano akumulacji.
Całkowita objętość dystrybucji leku jest bardzo duża i wynosi 4,6□2,2 l/kg i świadczy o znacznym wychwycie przez tkanki; objętość dystrybucji w kompartmencie centralnym jest znamiennie wyższa od wewnątrznaczyniowej objętości osocza i mieści się w granicach 24,2□4,2 litra lub 21,2□2,8 litra lub 23,2□11,41 litra. Wobec powyższego można wnioskować, że oprócz objętości krwi krążącej, kompartment centralny zawiera narządy wewnętrzne o przepływie krwi stanowiącym znaczną część objętości minutowej (np. mózg i wątroba), o szybkości eliminacji decyduje redystrybucja z kompartmentu głębokiego do centralnego. Profil stężeń etomidatu rozkłada się na trzy fazy, a więc może być opisany za pomocą modelu trójkompartmentowego. Po podaniu pojedynczej dawki, stężenie leku w surowicy gwałtownie spada ze względu na jego szybkie przechodzenie z kompartmentu centralnego do kompartmentów głębokich (początkowy okres półtrwania 1,3 do 4,5 minut). Ze względu na duże objętości dystrybucji, półokres eliminacji jest względnie długi, pomimo szybkiego usuwania przez wątrobę. Półokres końcowej eliminacji wynosi od 2,4 do 5 godzin. Właściwości lipofilne ułatwiają szybkie przejście przez barierę krew-mózg. Stężenie płynu mózgowo-rdzeniowego w przybliżeniu odpowiada stężeniu wolnej, nie związanej białkiem frakcji etomidatu w osoczu (25 □ 3%).
Pierwszym etapem biotransformacji leku jest hydroliza wiązań estrowych w wątrobie. Dodatkowo niewielka część etomidatu ulega N-dealkilacji oksydatywnej. Żaden z metabolitów etomidatu nie jest aktywny farmakologicznie.
Po podaniu dożylnym 15 mg znakowanego radioizotopem etomidatu, około 75% całkowitej dawki wydala się z moczem w ciągu 24 godzin. Ok. 50% dawki pojawiło się w moczu w ciągu pierwszych 4 godzin po wstrzyknięciu. Można wyliczyć, że po wystarczająco długim czasie około 87% zostanie wydalane z moczem po wystarczająco długim okresie, tzn. inne drogi wydalania mają mniejsze znaczenie. Główny metabolit wydalany z moczem to produkt hydrolizy etomidatu, kwas R-(+)-1-(□-metylbenzyl)-5-imidazowęglowy, którego pewne ilości są obecne jako glukuronian i który odpowiada za ok. 80% radioaktywności w moczu; 55-59% w formie kwasu i 21-24% w formie jego glukuronianu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt otrzymujących dawki podobne do stosowanych u ludzi, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Ostra toksyczność
Wartości LD50 są dostępne zarówno dla roztworu etomidatu i produktu Etomidate-Lipuro,:

Gatunek	LD_{50} (mg/kg masy ciała.)		ED_{50}	Indeks terapeutyczny	
	S	E	(mg/kg masy ciała.)	S	E
Mysz	29,5	37,0	1,0	29	37
Szczur	18,5	16,8	0,6	31	28
Świnka morska	7,1	–	0,1	50	–
Królik	11,9	–	0,5	24	–
Pies	7,6	–	0,5	16	–

Legenda
S = roztwór, E = Etomidate-Lipuro.
Indeks terapeutyczny = LD50/ED50

Podostra toksyczność
Po trzytygodniowym okresie codziennego podawania etomidatu u szczurów (najwyższa dawka 5,0 mg/kg m.c.) i dwutygodniowym u psów (najwyższa dawka 1,5 mg/kg m.c.) w badaniach EKG, pomiarach ciśnienia tętniczego krwi, badaniach hematologicznych, badaniach moczu i badaniach histopatologicznych narządów i tkanek nie stwierdzono związanych z lekiem działań niepożądanych.

Wpływ na płodność
Badania na szczurach i królikach, którym podawano etomidat w dawkach 5 lub 4,5 mg/kg masy ciała na dobę w okresie organogenezy nie wykazały żadnego działania teratogennego i toksyczności w stosunku do płodu. Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu etomidatu na rozwój płodu ludzkiego. Doświadczenie z podawaniem kobietom w ciąży ogranicza się do okresu porodu. Etomidat przechodzi do łożyska, kiedy jest używany do znieczuleń w położnictwie. Po zabiegu wartości punktacji Apgar u noworodków są porównywalne z wartościami osiąganymi po zastosowaniu innych anestetyków. Rozmiary i objawy kliniczne supresji kory nadnerczy u noworodków nie są znane.

Mutageniczność i rakotwórczość Etomidat nie został przetestowany pod względem ewentualnych efektów mutagenicznych. Z zasady nie można wykluczyć takiego działania. Wyniki długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości na zwierzętach nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych:

Olej sojowy
Średniołańcuchowe trójglicerydy
Glicerol
Fosfolipidy jajeczne do wstrzykiwań
Sodu oleinian

Woda do wstrzykiwań

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Etomidate-Lipuro nie wolno mieszać z innymi roztworami do wstrzykiwania bez wcześniejszego sprawdzenia ich zgodności.
Ponadto produktu Etomidate-Lipuro nie wolno podawać jednocześnie z innymi roztworami do wstrzykiwania przez ten sam przewód, chyba że sprawdzono ich zgodność. Równocześnie podawane leki, jak na przykład leki przeciwbólowe, muszą być podawane przez to samo wkłucie w następnej kolejności albo jednocześnie przez inne wkłucie do żyły. Produkt Etomidate-Lipuro może być wstrzyknięty podczas wlewu izotonicznego roztworu sodu chlorku w czasie krótkiej przerwy w jego podawaniu.

6.3. Okres ważności

2 lata

Patrz też punkt 6.6

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25ºC.
Nie zamrażać.
Ampułki należy przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła, w tekturowym pudełku
Opakowanie zawiera 10 ampułek po 10 ml emulsji do wstrzykiwań.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem należy wstrząsnąć ampułkę, aby zapewnić równomierne rozprowadzanie.
Nie używać, jeśli po wstrząśnięciu emulsja jest przebarwiona i (lub) niejednolita.
Produkt nie zawiera konserwantów przeciwbakteryjnych. Ponieważ emulsje tłuszczowe mogą sprzyjać namnożeniu bakterii, należy natychmiast po otwarciu ampułki pobrać emulsję za pomocą strzykawki w warunkach aseptycznych, a następnie wstrzyknąć.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4528

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.11.1999 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO