

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HYPNOMIDATE 2 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje etomidatum 2 mg.

Jedna 10ml ampulka obsahuje etomidatum 20 mg (2 mg/ml).

Pomocná látka se známým účinkem: propylenglykol.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek HYPNOMIDATE je určen k úvodu do celkové anestezie.

Přípravek HYPNOMIDATE je určen ke krátkodobým diagnostickým výkonům nebo k výkonům v ambulantních podmínkách, kdy je žádoucí rychlé zotavení pacienta bez reziduálních projevů.

Vzhledem k tomu, že při doporučeném dávkování ovlivňuje etomidát hemodynamické parametry minimálně (viz body 4.4 a 4.8), je jeho použití vhodné zejména v kardiochirurgii nebo u kardiaků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Jedna ampulka přípravku HYPNOMIDATE obsahuje 20 mg etomidátu v 10 ml roztoku určeného k okamžité aplikaci, tj. 2 mg etomidátu v 1 ml roztoku. Účinná hypnotická dávka je 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti. Pro dospělého pacienta je proto obvykle k navození 4 - 5minutového spánku dostačující aplikovat obsah jedné ampulky. Dávku lze upravovat v závislosti na tělesné hmotnosti.

Přípravek mohou používat pouze lékaři školení v endotracheální intubaci. Musí být dostupné zařízení pro umělou plicní ventilaci.

Hypnotický stav může být prodloužen dalšími injekcemi přípravku HYPNOMIDATE.

Nepřekračujte celkové množství 3 ampulek (30 ml).

Vzhledem k absenci analgetického účinku přípravku HYPNOMIDATE se 1 - 2 minuty před injekcí přípravku HYPNOMIDATE doporučuje podat vhodný opioid, např. 1 - 2 ml fentanylu intravenózně.

Dávka by měla být upravena podle individuální odpovědi pacienta a klinických účinků.

Pediatrická populace

U dětí do 15 let může být dávka navýšena: k dosažení spánku stejné hloubky a stejného trvání jako u dospělého je zapotřebí podat doplňující dávku až do 30 % obvyklé dávky pro dospělé (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších osob by měla být aplikována jednorázová dávka 0,15 - 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti, kterou lze posléze upravit dle účinku (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

HYPNOMIDATE se podává pomalu intravenózně.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

HYPNOMIDATE je určen výhradně k intravenózní aplikaci.

Indukce narkózy pomocí přípravku HYPNOMIDATE může být doprovázena mírným a přechodným poklesem krevního tlaku, který je způsoben snížením periferní vaskulární rezistence. U zesláblých pacientů, u nichž může být hypotenze škodlivá, by měla být provedena tato opatření:

1. Indukci narkózy provádějte u pacienta ležícího na zádech.
2. Zajistěte dobrý žilní přístup, aby bylo možné ovlivňovat objem cirkulující krve.
3. Aplikujte HYPNOMIDATE pomalu intravenózně (tj. 10 ml za 1 minutu).

Pokud možno, nepoužívejte k indukci narkózy jiné látky.

Pokud je použit HYPNOMIDATE, je nutné mít k dispozici vybavení pro resuscitaci, aby bylo možné zvládnout respirační depresi a případné apnoe.

Indukční dávky etomidátu byly provázeny poklesem plazmatických koncentrací kortizolu a aldosteronu (viz bod 5.1). Pokud jde o pacienty, kteří prodělali těžký stres, zejména pacienty s adrenokortikální dysfunkcí, mělo by být zváženo podání exogenního kortizolu. Prodloužená suprese endogenního kortizolu a aldosteronu se může objevit jako přímý následek podávání etomidátu kontinuální infuzí nebo po jeho opakovaném podání, a proto by měl být tento způsob podávání vyloučen. V těchto případech není stimulace nadledvin ACTH účinná.

Etomidát je nutno používat s opatrností u pacientů s kortikoadrenální insuficiencí jako jsou pacienti se sepsí.

U pacientů s jaterní cirhózou nebo u těch pacientů, kterým byla již dříve podávána neuroleptika, opioidy nebo sedativa, by měla být dávka etomidátu snížena.

U jedné nebo více svalových skupin se mohou objevit spontánní stahy, zejména pokud nebyla podána premedikace. Je to připisováno nedostatečné subkortikální inhibici. Tomuto jevu je

možné z větší míry zamezit intravenózní aplikací malých dávek fentanylu s diazepamem podaným 1 - 2 minuty před indukci anestezie přípravkem HYPNOMIDATE.

Myoklonii a bolestem při aplikaci, včetně žilní bolestivosti, která byla pozorována během aplikace přípravku HYPNOMIDATE, zejména pokud je aplikován do malé žíly, lze většinou zamezit nitrožilním podáním nízké dávky vhodných opioidů, např. fentanylu 1 - 2 minuty před úvodem do anestezie.

HYPNOMIDATE má být používán opatrně u starších pacientů vzhledem k jeho schopnosti snižovat srdeční výkon, což bylo pozorováno při vyšších než doporučených dávkách (viz bod 4.2).

Jednorázové indukční dávky etomidátu mohou vést k přechodné nedostatečnosti nadledvin a sníženým hladinám kortizolu (viz bod 5.1).

U kriticky nemocných pacientů, včetně pacientů se sepsí, je nutno etomidát používat s opatrností.

S ohledem na absenci analgetického účinku přípravku HYPNOMIDATE je nutné během chirurgických výkonů současně podávat vhodná analgetika.

Jednorázové indukční dávky etomidátu mohou vést k přechodné insuficienci nadledvin a sníženým hladinám kortizolu (viz bod 5.1).

U kriticky nemocných pacientů, včetně pacientů se sepsí, je nutno etomidát používat s opatrností.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 ml (3,6 mg) propylenglykolu v jedné 10ml injekční lahvičce, což odpovídá 0,35 ml (0,36 mg)/ml.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u novorozenců.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hypnotický účinek etomidátu mohou zvýšit neuroleptika, opioidy a sedativa a také alkohol.

Indukce anestezie etomidátem může být provázena slabým a přechodným snížením periferního odporu, což může zvyšovat účinek jiných léčivých přípravků snižujících krevní tlak.

Účinek jiných léčivých přípravků na etomidát

Bylo hlášeno, že současná aplikace etomidátu s alfentanilem snižuje výsledný biologický poločas etomidátu přibližně na 29 minut. Při současné aplikaci etomidátu a alfentanilu je nutná opatrnost, protože koncentrace etomidátu může klesnout pod hypnotický práh.

Při současném podání s intravenózním (i.v.) fentanylem jsou sníženy celková plazmatická clearance a distribuční objem etomidátu 2 až 3krát bez změny poločasu. Při současném podání etomidátu s i.v. fentanylem může dojít za určitých okolností k nutnosti snížit dávku etomidátu.

Účinek etomidátu na jiné léčivé přípravky

Zdá se, že současná aplikace etomidátu a ketaminu nemá významný vliv na plazmatické koncentrace nebo farmakokinetické parametry ketaminu nebo jeho hlavního metabolitu norketaminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U zvířat nebyly prokázány přímé embryotoxické nebo teratogenní účinky etomidátu (viz Předklinické údaje). HYPNOMIDATE může být aplikován v těhotenství pouze tehdy, když potenciální přínos léčby převyšuje riziko pro plod.

Během anestezie v porodnictví etomidát prochází placentou. Apgar score novorozenců, jejichž matky obdržely etomidát, je srovnatelné s Apgar score novorozenců narozených po podání jiných hypnotik. U novorozenců, jejichž matkám byl aplikován HYPNOMIDATE, byl zjištěn přechodný pokles hladiny kortizolu v trvání přibližně 6 hodin, snížené hladiny však zůstaly v normálním rozmezí.

Kojení

Etomidát se vylučuje do mateřského mléka. Účinek etomidátu na novorozence není znám. Kojení by mělo být přerušeno během léčby přípravkem HYPNOMIDATE a zahájeno 24 hodin po ukončení léčby.

Fertilita

Výsledky reprodukčních studií u zvířat ukázaly, že přípravek HYPNOMIDATE nemá v doporučených dávkách vliv na fertilitu.

Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Etomidát má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nedoporučuje se používat potenciálně nebezpečné stroje nebo řídit auto během 24 hodin po podání. Návrat normální pozornosti se může lišit podle trvání operace, celkové podané dávky etomidátu a současně použitých léčivých přípravků. Proto rozhodnutí o povolení řízení nebo obsluhy strojů musí být provedeno na základě posouzení ošetřujícím lékařem.

4.8 Nežádoucí účinky

V tomto bodě jsou prezentovány nežádoucí účinky, které jsou považovány za důvodně spojené s užíváním etomidátu na základě komplexního posouzení dostupných informací o každém nežádoucím účinku. V jednotlivých případech nemůže být spolehlivě stanoven kauzální vztah s etomidátem. Protože klinické studie jsou prováděny za velmi proměnlivých podmínek, výskyt nežádoucích účinků pozorovaných v klinickém hodnocení s jedním léčivým přípravkem nelze přímo srovnávat s výskytem nežádoucích účinků v klinickém hodnocení s jiným léčivým přípravkem a nemusí odrážet výskyt pozorovaný v klinické praxi.

Údaje z klinických hodnocení

Bezpečnost přípravku HYPNOMIDATE byla hodnocena u 812 pacientů, kteří se účastnili 4 otevřených klinických studií s přípravkem HYPNOMIDATE užitým k navození celkové anestezie. Těmto pacientům byla podána nejméně jedna dávka přípravku HYPNOMIDATE a byly vyhodnoceny údaje o bezpečnosti. Na základě souhrnných údajů o bezpečnosti z těchto klinických studií byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 5\%$ incidencí) dyskineze (10,3 %) a bolest žil (7,6 %). Následující tabulka zahrnuje jak nežádoucí účinky uvedené výše hlášené při použití přípravku HYPNOMIDATE v klinických studiích, tak i z postmarketingového sledování.

Četnosti nežádoucích účinků jsou uvedeny podle následující konvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek			
	Kategorie četnosti			
	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100)	Není známo

Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivita (jako anafylaktický šok, anafylaktická reakce, anafylaktoidní reakce)
Endokrinní poruchy	Pokles kortizolu			Adrenální insuficience
Poruchy nervového systému	Dyskineze	Myoklonus	Hypertonie, mimovolní svalové kontrakce, nystagmus	Konvulze (včetně záchvatů typu grand mal)
Srdeční poruchy			Bradykardie, extrasystoly, ventrikulární extrasystoly	Srdeční zástava, kompletní atrioventrikulární blokáda
Cévní poruchy		Bolest žil, hypotenze	Flebitida, hypertenze	Šok, tromboflebitida (včetně superficiální tromboflebitidy a hluboké žilní trombózy)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Apnoe, hyperventilace, stridor	Hypoventilace, škytavka, kašel	Respirační deprese, bronchospasmus (včetně bronchospasmu s fatálním koncem)
Gastrointestinální poruchy		Zvracení, nauzea	Hypersekrece slin	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Erytém	Stevens-Johnsonův syndrom, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalová ztuhlost	Trismus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Bolest v místě injekce	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Komplikace anestezie, prodloužené zotavení z anestezie, neadekvátní analgesie, nauzea spojená s anestézií	

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48*

4.9 Předávkování

Známky a příznaky

Předávkování etomidátem aplikovaným ve formě bolusu navozuje hlubší spánek a může způsobit hypotenzi, sníženou sekreci kůry nadledvin, respirační depresi a dokonce zástavu dechu. Pokud zástava dechu nastane, je nutné mít k dispozici vybavení pro adekvátní podporu dechových funkcí. Také se může vyskytnout dezorientace a opožděné probuzení.

Léčba

Kromě podpůrných opatření (např. respiračních) může být nutná aplikace 50 - 100 mg hydrokortizonu (nikoli adrenokortikotropního hormonu ACTH).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anestetika celková

ATC kód: N01AX07, etomidát

Mechanismus účinku

Etomidát je krátkodobě působící intravenózní hypnotikum užívané k anestezii. U dospělých vyvolá dávka 0,2 - 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti (přibližně 1 ampulka s 10 ml přípravku HYPNOMIDATE) během 10 vteřin hypnotický stav, který trvá přibližně 5 minut (nebo při premedikaci sedativy zpravidla déle).

Při dostatečné úrovni centrálního útlumu vykazuje etomidát i vlastnosti antikonvulzivní a ochranné pro mozkovou tkáň před hypoxickým poškozením nervových buněk. Nevykazuje však účinek analgetický, což vylučuje jeho použití jako samostatného anestetika. Etomidát je rychle hydrolyzován, především v játrech. Zotavení je proto rychlé a jen vzácně provázené ospalostí a závratěmi. Srdeční a oběhové funkce jsou ovlivněny etomidátem pouze minimálně. Nedochází k uvolňování histaminu ani ke změnám jaterních funkcí.

Adrenální suprese

Při použití etomidátu k navození anestezie dochází k poklesu plazmatických hladin kortizolu a aldosteronu, které zůstávají sníženy po 6 až 8 hodin. Tyto hladiny se vrátí k výchozím hodnotám obvykle během 24 hodin. Etomidát se zdá být specifickým a reverzibilním inhibitorem 11-beta-hydroxylace při syntéze nadledvinových steroidů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Plazmatický profil

Po intravenózní aplikaci může být časový průběh plazmatických hladin etomidátu definován třikompartmentovým modelem odrážejícím proces distribuce, metabolismu a vylučování.

Distribuce

Etomidát je vázán přibližně ze 76,5 % na plazmatické bílkoviny. Etomidát je rychle distribuován do mozku a ostatních tkání. Jeho distribuční objem činí přibližně 4,5 l/kg.

Biotransformace a eliminace

Etomidát je metabolizován v játrech. Za 24 hodin je 75 % dávky vyloučeno do moči, převážně ve formě metabolitů. Pouze 2 % etomidátu jsou vyloučena močí v nezměněné formě. Výsledný biologický poločas přibližně 3 - 5 hodin je projevem pomalé distribuce etomidátu z hlubokého periferního kompartmentu.

Vztah koncentrace - účinek

Minimální plazmatická koncentrace navozující hypnotický účinek činí přibližně 0,3 µg/ml.

Zvláštní populace

Pediatrická populace: V hodnocení provedeném u 12 dětí (věk 7 - 13 let, tělesná hmotnost 22 - 48 kg) byl počáteční distribuční objem vztažený k tělesné hmotnosti 2,4krát vyšší než u dospělých (0,66 vs 0,27 l/kg) a clearance léčiva byla u dětí přibližně o 58 % vyšší než u dospělých. Tyto údaje naznačují potřebu aplikace vyšší dávky u dětí ve srovnání s dospělými.

Porucha funkce jater: U pacientů s cirhózou jater, kteří obdrželi etomidát v kombinaci s fentanylem, byl hlášen prodloužený poločas vylučování. U těchto pacientů je nutné posoudit snížení rychlosti infuze.

Starší pacienti: Ve srovnání s mladými jedinci je u starších jedinců (> 65 let) snížena clearance etomidátu. Ve srovnání s mladými jedinci jsou u starších jedinců vyšší počáteční plazmatické koncentrace z důvodu menšího počátečního distribučního objemu. U starších jedinců může být proto nutné snížit dávku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické účinky byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozici u člověka, což svědčí pro malý význam při klinickém použití. Bylo pozorováno zkrácené přežívání mláďat laboratorních potkanů, jejichž matky obdržely toxické dávky.

Etomidát byl testován kompletními studiemi bezpečnosti zahrnujícími toxicitu po jednorázovém podání; toxicitu po opakovaném podávání po dobu až 8 týdnů; reprodukční studie testování fertility a celkovou reprodukci, teratogenitu a embryotoxicitu, perinatální a postnatální reprodukci. Mutagenita byla hodnocena sérií *in vitro* testů a/nebo studiemi genové mutace.

Akutní letální dávky (LD₅₀) činily pro hlodavce 19 mg/kg nebo přibližně 63násobek účinné hypnotické dávky pro člověka (EHHD – Effective Human Hypnotic Dose) po jednorázovém intravenózním podání. Všeobecně byla hypnóza vyvolána okamžitě u všech zvířat po všech testovaných dávkách. Při srovnání s klinicky účinnou hypnotickou dávkou 0,3 mg/kg představují tyto hodnoty LD₅₀ dostatečně široké bezpečnostní rozmezí. Výsledky studií toxicity po opakovaném intravenózním podání prokázaly ataxii závislou na dávce a/nebo spánek/hypnózu s odpovídajícím snížením příjmu potravy a tělesné hmotnosti. Při nejvyšších testovaných dávkách (5 mg/kg nebo ~ 17x EHHD) se vyskytla nepříliš četná úmrtí. Snížení tělesné hmotnosti se ukázalo v průběhu zotavení jako dobře reverzibilní.

Výsledky reprodukční studie fertility neprokázaly vliv na fertilitu nebo celkové parametry březosti a žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. Ve standardních studiích embryotoxicity a teratogenity se ve skupině s vysokou dávkou (5 mg/kg nebo ~ 17x EHHD) vyskytla úmrtí, avšak žádné embryotoxické nebo teratogenní účinky nebyly výslovně přisouzeny testované látce. Podávání etomidátu během peri a postnatálního období mělo za následek mateřskou mortalitu a toxicitu závislou na dávce. Tomu byl přisuzován mírný pokles v přežívání mláďat při vysokých dávkách (5 mg/kg nebo ~ 17x EHHD). Žádné nežádoucí účinky nebyly pozorovány na průběh březosti, velikost vrhu zvířat, hmotnost při narození nebo přírůstek tělesné hmotnosti a nebyly zaznamenány žádné abnormality u mláďat. Hodnocení genové toxicity neodhalilo důkaz pro mutagenní potenciál. Hodnocení intravenózního a subplantárního podráždění neprokázalo žádné intravenózní podráždění v místě vpichu a po subplantární injekci byl pozorován pouze mírný reverzibilní otok.

Souhrnně lze konstatovat, že popsané výsledky toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, reprodukční studie a studie mutagenity ukazují, že pozorovaná toxicita u těchto zvířecích modelů

souvisí obecně s vysokými toxickými dávkami, které jsou zcela mimo předpokládané rozmezí klinických terapeutických dávek a sekundárně mimo farmakologický účinek tohoto léku. Závěrem lze shrnout, že získané předklinické výsledky svědčí o celkové bezpečnosti etomidátu.

Publikované studie na zvířatech (včetně primátů) v dávkách vedoucích k lehké až středně silné anestezii prokázaly, že použití anestetik v období rychlého růstu mozku nebo synaptogeneze vedlo ke ztrátě buněk ve vyvíjejícím se mozku, což může být spojeno s dlouhodobými kognitivními poruchami. Klinický význam těchto preklinických zjištění není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HYPNOMIDATE je dodáván v 10ml skleněných ampulkách (2 mg/1 ml).

Obal: bezbarvá skleněná ampulka, kartonová vložka, krabička.

Velikost balení: 5x 10 ml

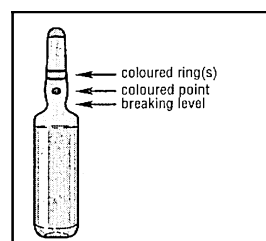
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

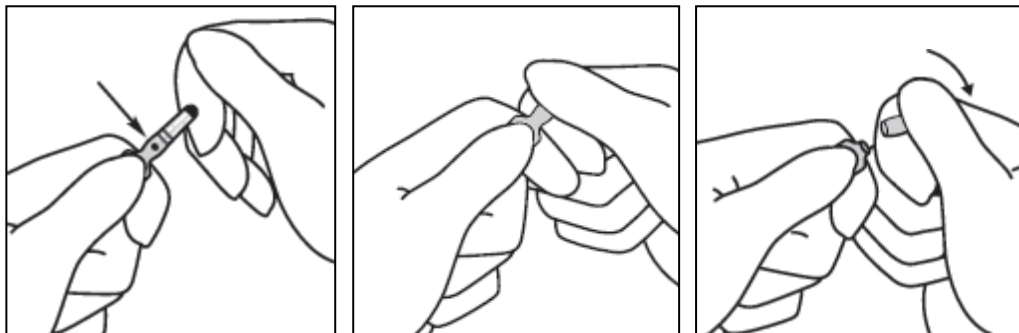
Výdej přípravku vázán na lékařský předpis.

Při otvírání ampulky používejte ochranné rukavice.

Návod k otevření ampulky:

1. Podržte ampulku mezi palcem a ukazováčkem tak, aby zúžená část zůstala volná.
2. Druhou rukou uchopte zúženou část ampulky tak, že opřete krček ampulky o ukazováček a palec přitiskněte na barevně označený bod souběžně s barevnými proužky.
3. Přidržujte palec na označeném místě a zprudka ulomte zúženou část ampulky. Držte ampulku pevně v ruce.





V případě náhodné dermální expozice zasažené místo opláchněte vodou. Vyhněte se použití mýdla, alkoholu a jiných čisticích látek, které mohou způsobit chemické nebo fyzické oděrky na kůži.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Piramal Critical Care B.V.
Rouboslaan 32, 2252 TR
Voorschoten
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

05/160/80-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 12. 1980
Datum posledního prodloužení registrace: 10. 9. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 4. 2022