

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Hypnomidate 2 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 2 mg etomidata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 1 ml otopine sadrži 362,6 mg propilenglikola. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna otopina bez stranih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hypnomidate je namijenjen za indukciju opće anestezije.

Hypnomidate je indiciran za kratke, dijagnostičke zahvate ili za one koje se obavljaju ambulantno, kada je potreban brz oporavak bez rezidualnih učinaka.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i djeca:

Doza od 0,3 mg/kg tjelesne mase, primijenjena intravenski pri indukciji anestezije, dovoljna za san koji traje 4-5 minuta.

Ova doza treba se individualno prilagoditi bolesniku i kliničkim učincima.

Budući da etomidat nema analgetički učinak, pri procedurama koje izazivaju bolne podražaje treba upotrijebiti prikladni analgetik, npr. 1-2 ml fentanila intravenski kroz 1-2 minute, prije primjene injekcije Hypnomidatea.

Hipnoza se može produljiti primjenom još jedne injekcije Hypnomidatea.

Ne smije se prekoračiti ukupna količina od 3 ampule (30 mL) po proceduri.

Starije osobe

Starijim osobama treba dati jednostruku dozu od 0,15 - 0,2 mg/kg tjelesne mase, koju dalje treba individualno prilagodavati bolesniku i kliničkim učincima (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

U djece mlade od 15 godina dozu će možda trebati povisiti: ponekad je potrebno dozu povisiti za 30% preporučene doze za odrasle kako bi se postigla ista dubina i trajanje sna kao i kod odraslih.

Način primjene

Intravenski.

Hypnomidate se primjenjuje polagano, intravenskim putem.

Lijek smije primijeniti isključivo liječnik koji je obučen za endotrahealnu intubaciju. Oprema za umjetno disanje mora biti dostupna.

Hypnomidate se može razrijediti s otopinom za infuziju natrijevog klorida ili otopinom za infuziju glukoze, ali nije kompatibilan sa sastojcima otopine za infuziju natrijevog laktata (Hartmannova otopina).

Miješanje s pankuronij bromidom može dovesti do nastanka laganih opalescencija te se iz tog razloga ove dvije otopine ne bi smjele miješati.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Upozorenja:

Kod bolesnika s cirozom jetre, te kod onih koji su već primili neuroleptike, opioide ili sedative, dozu etomidata treba smanjiti.

Hypnomidate se smije primijeniti isključivo intravenski.

Tijekom indukcije opće anestezije s Hypnomidateom može doći do laganog i prolaznog pada krvnog tlaka zbog smanjenja otpora u perifernim krvnim žilama. Kod bolesnika u lošem općem stanju, za koje hipotenzija može biti štetna, treba poduzeti sljedeće mjere:

1. Tijekom indukcije bolesnika treba držati u ležećem položaju.
2. Osigurajte dobar intravenski pristup kako bi se mogao nadomjestiti volumen krvi u cirkulaciji.
3. Primijenite Hypnomidate polagano putem intravenske injekcije (npr. 10 ml u 1 minuti).
4. Izbjegavajte primjenu ostalih lijekova za indukciju ako je to moguće.

Tijekom primjene Hypnomidatea oprema za reanimaciju treba stajati na dohvata ruke zbog zbrinjavanja respiratorne depresije i mogućnosti apneje.

Pojedinačne induksijske doze etomidata mogu dovesti do prolazne adrenalne insuficijencije i sniženih razina kortizola u serumu (vidjeti dio 5.1.). Kada postoji sumnja da bolesnik prolazi stanje ozbiljnog stresa, posebice se to odnosi na bolesnike s adrenokortikalnom disfunkcijom, potrebno je uzeti u obzir dodatak egzogenog kortizola. U ovakvim situacijama stimulacija nadbubrežne žlijezde adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije od koristi.

Etomidat je potrebno koristiti s oprezom u kritično bolesnih, uključujući bolesnike sa sepsom.

Produljena supresija endogenog lučenja kortizola i aldosterona može nastati kao neposredna posljedica kontinuiranog infuzijskog davanja etomidata ili njegovog višekratnog davanja. Stoga upotrebu

Hypnomidatea za održavanje anestezije treba izbjegavati. U takvim situacijama stimulacija nadbubrežne žlijezde s ACTH nije od koristi. Međutim, kada se etomidat koristi za indukciju, postoperativni porast serumske razine kortizola koji se opažan nakon indukcije tiopentonom odgođen je za otprilike 3-6 sati.

Mogu se javiti spontani pokreti jedne ili više grupa mišića, naročito ako nije bila primijenjena premedikacija. Ovi pokreti pripisani su subkortikalnoj dezinhibiciji. Oni se u velikoj mjeri mogu spriječiti intravenskom primjenom malih doza fentanila s diazepamom 1-2 min prije indukcije Hypnomidateom.

Mioklonus i bol na mjestu primjene injekcije, uključujući i vensku bol primijećeni su tijekom primjene Hypnomidatea, posebno kada je primijenjen injekcijom u malu venu. Oni se u velikoj mjeri mogu izbjeći intravenskom primjenom male doze odgovarajućeg opioida, npr. fentanila, 1 do 2 minute prije indukcije.

Hypnomidate je potrebno koristiti s oprezom kod starijih bolesnika, s obzirom na to da postoji potencijalan rizik od smanjenja udarnog volumena srca, što je bilo primijećeno u slučajevima kada su korištene doze više od preporučenih (vidjeti dio 4.2.).

U bolesnika koji nisu primili premedikaciju može doći do razvoja konvulzija.

Oprez:

Hypnomidate treba primijeniti intravenski polagano (npr. 10 ml tijekom 30-60 s).

Hypnomidate sadrži propilenglikol (E 1520)

1 ml otopine sadrži 362,6 mg propilenglikola, stoga je lijek potrebno primijeniti s oprezom u određenim skupinama bolesnika:

- Primjena Hypnomidatea u dozi koja sadrži ≥ 1 mg/kg/dan propilenglikola istodobno s bilo kojim supstratom alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u novorođenčadi.

- Primjena Hypnomidatea u dozi koja sadrži ≥ 50 mg /kg/dan propilenglikola istodobno s bilo kojim supstratom alkohol dehidrogenaze, kao što je etanol, može izazvati ozbiljne štetne učinke u djece mlađe od 5 godina.

- Iako se nije pokazalo da propilenglikol uzrokuje reproduktivnu ili razvojnu toksičnost ni u životinja, ni u ljudi, može dospjeti do fetusa i pronađen je u mlijeku. Stoga, primjenu propilenglikola u lijeku Hypnomidate u dozi koja sadrži ≥ 50 mg/kg/dan propilenglikola u bolesnica koje su trudne ili doje treba razmotriti od slučaja do slučaja.

- Kod primjene Hypnomidatea u dozi koja sadrži ≥ 50 mg/kg/dan propilenglikola u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre potreban je medicinski nadzor, budući da su prijavljeni razni štetni događaji koji se pripisuju propilenglikolu, kao što su disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega i disfunkcija jetre.

- Doze Hypnomidatea koje sadrže više od 500 mg/kg/dan propilenglikola ne bi se trebale primjenjivati djeci mlađoj od 5 godina, a primjenu kod djece starije od 5 godina treba razmotriti od slučaja do slučaja. Kod primjene visokih doza ili dugotrajne primjene propilenglikola zabilježeni su razni štetni događaji, kao što su hiperosmolalnost, laktacidoza; disfunkcija bubrega (akutna tubularna nekroza), akutno zatajenje bubrega; kardiotoksičnost (aritmija, hipotenzija); poremećaji središnjeg živčanog sustava (depresija, koma, napadaji); respiratorna depresija, dispneja; disfunkcija jetre; hemolitička reakcija (intravaskularna hemoliza) i hemoglobinurija; ili disfunkcija više organskih sustava.

Štetni događaji obično se povlače nakon prekidanja primjene propilenglikola, a u težim slučajevima nakon hemodijalize.

Potreban je medicinski nadzor.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Neuroleptici, opiodi, sedativi i alkohol mogu pojačati hipnotički učinak etomidata.

Indukcija s etomidatom može biti popraćena blagim i prolaznim sniženjem perifernog otpora što može pojačati učinak drugih lijekova koji smanjuju krvni tlak.

Hypnomidate je farmakološki kompatibilan s mišićnim relaksansima, lijekovima za premedikaciju i inhalacijskim anestetikima koji se trenutno upotrebljavaju u kliničkoj praksi.

Utjecaj drugih lijekova na etomidat

Kod istovremene primjene etomidata i alfentanila zabilježeno je smanjenje poluvremena eliminacije etomidata na otprilike 29 minuta. Potreban je oprez kada se etomidat i alfentanil daju zajedno jer koncentracija etomidata može pasti ispod razine potrebne za hipnotsko djelovanje.

Ukupni klirens plazme i volumen distribucije etomidata je smanjen faktorom 2 do 3, bez promjene poluvremena eliminacije kod zajedničke primjene s intravenskim (i.v.) fentanilom. Kada se etomidat primjenjuje istovremeno s i.v. fentanilom, može biti potrebno smanjiti dozu etomidata.

Utjecaj etomidata na druge lijekove

Kod istovremene primjene etomidata i ketamina nema značajnog utjecaja na koncentraciju ketamina u plazmi, kao niti na farmakokinetičke parametre ketamina ili njegovog glavnog metabolita, norketamina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Sigurnost primjene u humanoj trudnoći nije ustanovljena. Kao i kod drugih lijekova, potrebno je procijeniti rizik primjene lijeka za plod u odnosu na korist liječenja prije nego što se lijek primjeni u trudnica. Hypnomidate se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist nadvladava rizik za fetus.

Tijekom anestezije lijekom Hypnomidate u porodiljstvu etomidat prolazi kroz posteljicu. Apgar ocjene novorođenčadi čije majke su primile Hypnomidate usporedive su s Apgar ocjenama novorođenčadi koja su rođena nakon primjene drugih hipnotika. Nakon što je majka primila Hypnomidate, kod novorođenčeta je opažen prolazni pad razina kortizola koji je trajao oko 6 sati. Ove snižene vrijednosti zadržale su se unutar normalnog raspona.

Dojenje

Etomidat je bio identificiran u majčinom mlijeku. Učinak etomidata na novorođenčad nije poznat. Dojenje se mora prekinuti tijekom liječenja i tijekom razdoblja od otprilike 24 sata nakon liječenja lijekom Hypnomidate.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da pri preporučenim dozama Hypnomidate nema učinka na plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Etomidat značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako se ~~normalan~~

stupanj reagiranja bolesnika može povratiti 30 do 60 minuta nakon buđenja, ne preporučuje se upravljanje vozilima ili rad sa strojevima barem 24 sata od primjene lijeka Hypnomidate.

4.8. Nuspojave

Sigurnost Hypnomidatea procijenjena je u 812 ispitanika, koji su sudjelovali u 4 otvorena klinička ispitivanja u kojima je Hypnomidate korišten za indukciju opće anestezije. Ovi ispitanici su dobili najmanje jednu dozu Hypnomidatea nakon čega su sakupljani podaci o sigurnosti. Na temelju udruženih podataka iz ovih kliničkih ispitivanja najčešće prijavljene (postotak učestalosti $\geq 5\%$) nuspojave bile su diskinezija (10,3%) i venska bol (7,6%). Uključujući prethodno spomenute nuspojave, sljedeća tablica prikazuje nuspojave prijavljene uz primjenu Hypnomidatea u kliničkim ispitivanjima ili iz postmarketinškog iskustva.

Kategorije učestalosti prikazane su prema sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$) često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka kliničkih ispitivanja).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave			
	Kategorija učestalosti			
	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Preosjetljivost (kao što su anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija)
Endokrini poremećaji	Snižen kortizol			Adrenalna insuficijencija
Poremećaji živčanog sustava	Diskinezija	Mioklonus	Hipertonija, nevoljne mišićne kontrakcije, nistagmus	Konvulzije (uključujući grand malnapadaje)
Srčani poremećaji			Bradikardija, ekstrasistole, ventrikularne ekstrasistole	Srčani zastoj, potpuni atrioventrikularni blok
Krvožilni poremećaji		Venska bol, hipotenzija	Flebitis, hipertenzija	Šok, tromboflebitis (uključujući površinski tromboflebitis i duboku vensku trombozu)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		Apneja, hiperventilacija, stridor	Hipoventilacija, štucanje, kašalj	Depresija disanja, bronhospazam (uključujući i fatalni ishod)
Poremećaji probavnog sustava		Povraćanje, mučnina	Hipersekrecija sline	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip	Eritemi	Steven-Johnsonov sindrom, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Rigiditet mišića	Trizmus
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Bol na mjestu primjene injekcije	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Komplikacije anestezije, odgođen oporavak od anestezije, nedostatna analgezija, proceduralna mučnina	

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje etomidatom, primijenjenim putem bolusne injekcije, produbljuje san i može uzrokovati hipotenziju, smanjenje adrenokortikalne sekrecije, depresiju disanja ili čak arrest disanja. Ako se javi arrest disanja, potrebna je odgovarajuća potporna mjera disanju. Također se mogu javiti dezorijentacija i odgođeno buđenje.

Liječenje

Preporučuju se opće potporne mjere i pomna opservacija. Dodatno može biti potrebno primijeniti 50-100 mg hidrokortizona (ne adrenokortikotropnog hormona [ACTH]) zbog depresije lučenja kortizola. Preporučuju se opće potporne mjere i pomna opservacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Anestetici; Opći anestetici, ATK oznaka: N01AX07.

Etomidat je hipnotik kratkotrajnog djelovanja za intravensku uporabu u anesteziji. Brzo se inaktivira, pretežno u jetri, stoga je oporavak brz i rijetko kada popraćen pospanošću i vrtoglavicom. Ne dovodi do otpuštanja histamina i nema učinak na funkciju jetre. *In vitro* ispitivanja pokazala su da etomidat inhibira mikrosomalne enzime. Ograničena *in vivo* ispitivanja pokazala su tek minimalnu inhibiciju jetrenog metabolizma.

Adrenokortikalna supresija

Etomidat, kada se koristi za uvođenje u anesteziju, uzrokuje smanjenje koncentracije kortizola i aldosterona u plazmi, koje traje tijekom 6-8 sati. Ove vrijednosti se uobičajeno vraćaju na početne u roku od 24 sata. Etomidat je specifičan reverzibilni inhibitor 11-beta-hidroksilacije, koraka u sintezi hormona nadbubrežne žlijezde.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Plazmatski profil

Nakon intravenske primjene razina etomidata u plazmi kroz vrijeme može biti prikazana pomoću modela s tri odjeljka koji oslikava distribuciju, metabolizam i proces eliminacije/izlučivanja. Plazmatske koncentracije smanjuju se brzo tijekom 30-ak minuta, a nakon toga polaganije; tragovi su detektabilni i nakon 6 sati. Metaboliti, glavni ili hidrolizirani, izlučuju se sporije.

Distribucija

Prosječno 76,5% etomidata veže se na proteine plazme. Etomidat se brzo distribuira do mozga i drugih tkiva. Volumen distribucije je oko 4,5 L/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Etomidat se metabolizira u jetri. Nakon 24 sata 75% primijenjene doze izlučuje se urinom, primarno u obliku metabolita. Samo 2% etomidata izluči se nepromijenjeno u urinu. Poluvrijeme eliminacije je oko 3 do 5 sati, što reflektira sporu distribuciju etomidata iz dubokog perifernog odjeljka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima plodnosti, etomidat nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora ili opće parametre trudnoće. U standardnim ispitivanjima embriofetalne toksičnosti u štakora i kunića, došlo je do mortaliteta pri visokim dozama etomidata (5 mg/kg/dan (štakor) ili 4.5 mg/kg/dan (kunić)), no nije uočen embriotoksičan ili teratogeni učinak. Primjena etomidata tijekom peri- i postnatalnog razdoblja uzrokovala je o dozi ovisan mortalitet i toksičnost tretiranih ženki štakora te, s time povezano, blago smanjenje preživljavanja mladunaca pri visokim dozama etomidata (5 mg/kg/dan). Nisu uočeni štetni učinci na stopu trudnoće, veličinu legla, porođajnu težinu ili povećanje tjelesne težine.

Objavljena ispitivanja na životinjama (uključujući primat) u dozama koje rezultiraju laganom do umjerenom anestezijom pokazuju da uporaba anestetika tijekom razdoblja brzog rasta ili sinaptogeneze dovodi do gubitka stanica u mozgu u razvoju koji može biti povezan s produljenim kognitivnim nedostacima. Klinički značaj ovih nekliničkih nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Propilenglikol
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Miješanje s pankuronij bromidom može dovesti do nastanka laganih opalescencija te se iz tog razloga ove dvije otopine ne bi smjele miješati.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Hypnomidate je pakiran u ampule od 10 ml od bezbojnog stakla - tip I.
5 ampula s 10 ml otopine u kartonskoj kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

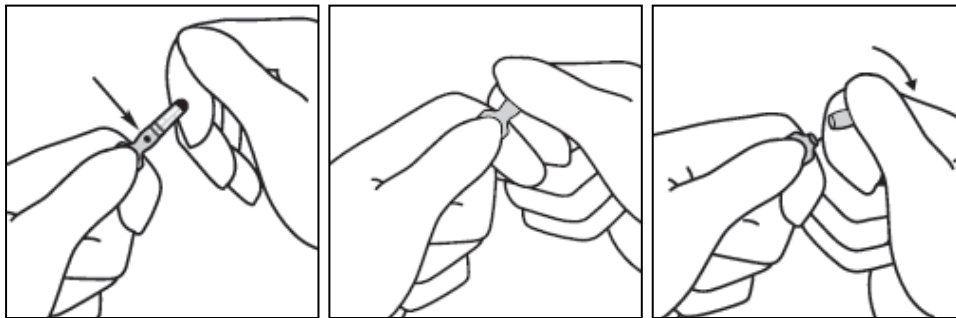
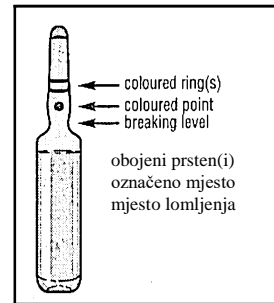
Lijek smije primijeniti isključivo liječnik koji je obučen za endotrahealnu intubaciju. Oprema za umjetno disanje mora biti dostupna.

Hypnomidate se može razrijediti s otopinom za infuziju natrijevog klorida ili otopinom za infuziju glukoze, ali nije kompatibilan sa sastojcima otopine za infuziju natrijevog laktata (Hartmannova otopina) (vidjeti dio 4.2).

Tijekom otvaranja ampule nosite rukavice.

Ampule

1. Ampulu je potrebno primiti palcem i kažiprstom tako da se vrh ampule ne pokrije.
2. Palcem i kažiprstom druge ruke potrebno je primiti vrh ampule tako da se palac položi na označeno mjesto, a kažiprst na suprotnu stranu paralelno s obojenim prstenovima na ampuli.
3. Zadržavajući palac na zadanom mjestu potrebno je slomiti vrh ampule tako da se drugom rukom čvrsto drži donji dio ampule.



Ako dođe do slučajnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se isprati s vodom. Izbjegavajte primjenu sapuna, alkohola i drugih sredstava za čišćenje koja mogu uzrokovati kemijsku ili fizičku abraziju kože.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
Ne spremajte neiskorištene dijelove za kasniju primjenu.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-990410340

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. lipnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. veljače 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. rujna 2023.