

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hypnomidate oplossing voor injectie 2 mg/ml.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Hypnomidate bevat 2 mg etomidaat per ml.
Dit middel bevat 362.6 mg propyleenglycol per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie. Hypnomidate is een steriele, heldere, kleurloze, waterige oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypnomidate is een kort werkend intraveneus anaestheticum voor de inductie van algemene anesthesie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De Hypnomidate-ampul bevat een gebruiksklare oplossing voor de inductie: 10 ml oplossing voor injectie bevat 20 mg etomidaat.

De effectieve anesthesische dosis van etomidaat ligt tussen 0,2 en 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. Dat betekent dat bij een volwassene één ampul voor een slaapduur van 4 tot 5 minuten gewoonlijk voldoende is. De dosis kan echter aangepast worden aan het lichaamsgewicht.

Het product mag alleen gebruikt worden door artsen die getraind zijn in endotracheale intubatie. Apparatuur voor kunstmatige beademing moet beschikbaar zijn.

Hypnomidate moet intraveneus ingespoten worden.

Het totaal van 3 ampoulen (30 ml) per procedure niet overschrijden.

Etomidaat zelf heeft geen analgetische werking. Om een goede analgesie te verkrijgen en bijwerkingen zoveel mogelijk te beperken, verdient het aanbeveling bij de inductie altijd een analgeticum toe te dienen vóór de injectie met Hypnomidate (bijv. 1 à 2 ml fentanyl i.v., 1½ min. voor de injectie met Hypnomidate).

De dosering dient individueel te worden aangepast aan het klinische effect.

Ouderen

Bij ouderen dient een dosering van 0,15-0,2 mg/kg lichaamsgewicht toegediend te worden, deze dosis **en toediensnelheid** moet verder gecorrigeerd worden aan de hand van het klinische effect (zie rubriek 4.4 en rubriek 5.2 speciale populaties: ouderen).

Paediatrische patiënten

Bij kinderen jonger dan 15 jaar kan het noodzakelijk zijn om een hogere dosering te geven: een dosis tot 30% hoger dan de normale dosis bij volwassenen is soms nodig om eenzelfde diepte en duur van de slaap te bewerkstelligen als bij volwassenen. Dit komt neer op een dosering van 0,3 tot 0,4 mg/kg (zie rubriek 5.2 speciale populaties: kinderen).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen)of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Hypnomidate mag alleen intraveneus worden toegediend.
- Door de mogelijkheid van ademhalingsdepressie en van het optreden van apnoe is het noodzakelijk om beademingsapparatuur binnen bereik te hebben.
- Bij patiënten met levercirrose of bij patiënten die reeds antipsychotica, opioïden of sedativa kregen toegediend, dient de dosis van etomidaat verlaagd te worden (zie rubriek 5.2).
- Na inspuiting van etomidaat kunnen spiertrekkingen (wellicht te wijten aan subcorticale ontremming) en lichte pijn in de loop van de vene (vooral bij injectie in kleine venen) waargenomen worden. De pijn en de spiertrekkingen kunnen grotendeels voorkomen worden door het intraveneus toedienen van lage doseringen van fentanyl (voor de pijn), en/of diazepam (voor de spiertrekkingen), 1-2 minuten voor de inductie met etomidaat, door het injecteren van Hypnomidate in niet te kleine venen of door het injecteren in de lijn van een lopend infuus.
- Etomidaat heeft geen analgetische werking. De noodzakelijke anesthesie-analgetica dienen dus gebruikt te worden.
- Na toediening van Hypnomidate kunnen soms postoperatieve misselijkheid en braken optreden, met name wanneer Hypnomidate met lachgas wordt gecombineerd. Zij kunnen worden behandeld, eventueel profylactisch, met een anti-emeticum.
- Hypnomidate dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij ouderen en patiënten met hartfalen, omdat met name bij toediening van hogere doseringen de mogelijkheid bestaat op vermindering van hartfunctie (zie rubriek 4.2).
- Inductie met Hypnomidate kan gepaard gaan met een lichte en voorbijgaande daling in bloeddruk ten gevolge van een verminderde perifere vaatweerstand. Bij sommige verzwakte patiënten kan hypotensie optreden. Men dient in deze gevallen de volgende maatregelen te nemen:
 1. zorg dat de patiënt blijft liggen tijdens de inductie;
 2. zorg dat een goed infuus aangelegd is voor de vulling van het vaatbed;
 3. dien Hypnomidate toe met een langzame intraveneuze injectie (bijv. 10 ml in 1 minuut);
 4. beperk het gebruik van andere hypotensieverwekkende middelen zoveel mogelijk.
- Eenmalige inductiedoses etomidaat kunnen leiden tot voorbijgaande bijnierinsufficiëntie en verlaagde serumspiegels van cortisol (zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen). Als er gevreesd wordt dat de patiënt onder ernstige stress staat, vooral bij een bijnierdisfunctie, moet een aanvulling met exogeen cortisol worden overwogen.
Herhaalde dosissen of toediening per continu infuus van etomidaat moet worden vermeden om langdurige onderdrukking van endogeen cortisol en aldosteron te voorkomen.
Bijnierstimulatie met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) is daarbij niet aangewezen.
- Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van etomidaat bij patiënten in kritieke toestand, waaronder patiënten met sepsis.
- Gelijktijdige toediening van een substraat voor alcoholdehydrogenase zoals ethanol kan bij kinderen jonger dan 5 jaar oud tot bijwerkingen leiden.
- Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductieve of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan het de foetus bereiken en is het in melk aangetroffen. Om deze reden moet toediening van propyleenglycol aan patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven van geval tot geval worden bekeken.

- Patiënten met een afgenomen nier- of leverfunctie moeten onder medisch toezicht worden geplaatst, omdat verschillende bijwerkingen zijn gemeld van propyleenglycol zoals nierfunctiestoornissen (acute tubulaire necrose), acuut nierfalen en leverfunctiestoornissen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sedativa, antipsychotica, opioïden en alcohol kunnen het hypnotische effect van Hypnomidate versterken. De dosis dient dan verlaagd te worden.

Inductie met Hypnomidate kan samengaan met een lichte en voorbijgaande vermindering in perifere weerstand wat het effect van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen kan versterken.

Effecten van andere middelen op etomidaat

Bij toediening met intraveneus fentanyl dalen de totale plasmaklaring en het distributievolume van etomidaat met een factor 2 tot 3 zonder een verandering in de halfwaardetijd. Wanneer etomidaat gelijktijdig wordt toegediend met fentanyl moet de dosis van etomidaat mogelijk verlaagd worden.

Effecten van etomidaat op andere middelen

Gelijktijdige toediening van etomidaat en ketamine lijkt geen significant effect te hebben op de plasmaconcentraties of farmacokinetische parameters van ketamine of de voornaamste metabooliet, norketamine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Onderzoeken bij dieren hebben toxiciteit voor de voortplanting aangetoond. Gedurende obstetrische anesthesie dient men er rekening mee te houden dat etomidaat de placenta passeert. De Apgar-score van pasgeborenen waarvan de moeder etomidaat toegediend kreeg was vergelijkbaar met die van pasgeborenen waarbij de moeder andere hypnotica toegediend had gekregen.

Na toediening van Hypnomidate aan de moeder werd een voorbijgaande afname in de cortisol-spiegels gedurende circa 6 uur waargenomen in neonaten. Deze afname bleef echter binnen de normale waarde.

Tijdens de zwangerschap dient Hypnomidate-oplossing voor injectie slechts te worden gebruikt indien het potentiële voordeel van het gebruik opweegt tegen de risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Etomidaat is aangetoond in moedermelk. Het effect van etomidaat op zuigelingen is onbekend. De borstvoeding dient te worden gestaakt tijdens behandeling en gedurende een periode van ongeveer 24 uur na behandeling met Hypnomidate.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie beschikbaar over het effect van etomidate op de vruchtbaarheid bij mensen. Etomidate heeft geen effect op de vruchtbaarheid bij dieren.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Hypnomidate heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het wordt afgeraden om mogelijk gevaarlijke machines te bedienen of een auto te besturen gedurende de eerste 24 uur na toediening. Het terugkeren van de normale alertheid kan variëren afhankelijk van de duur van de operatie, de totaal toegediende dosis etomidat en andere gelijktijdig toegediende medicatie. Derhalve moet het post-anesthesie behandelteam beoordelen of het kan worden toegestaan om te rijden of machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Hypnomidate werd geëvalueerd bij 812 proefpersonen die deelnamen aan 4 open-label klinische studies van Hypnomidate gebruikt voor de inductie van algemene anesthesie. Deze proefpersonen kregen ten minste 1 dosis Hypnomidate en leverden veiligheidsgegevens. Gebaseerd op de gepoolde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies zijn de meest voorkomende ($\geq 5\%$ incidentie) bijwerkingen: dyskinesie (10,3%) en pijn in de ader (7,6%).

De bijwerkingen (inclusief bovengenoemde bijwerkingen), afkomstig uit klinisch onderzoek en postmarketing gegevens, zijn onderverdeeld per systeem/orgaanklasse en als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); onbekend (kan niet worden geschat uit de beschikbare gegevens). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Onbekend
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid (waaronder anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie)
Endocriene aandoeningen	Cortisol verlaagd			Bijnierinsufficiëntie
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	Myoclonus	Hypertonie Spiercontracties onwillekeurig Nystagmus	Convulsies (inclusief grand mal)
Hartaandoeningen			Bradycardie Extrasystolen Ventriculaire extrasystolen	Hartstilstand Atrioventriculair blok, volledig
Bloedvataandoeningen		Pijn in de ader Hypotensie	Flebitis Hypertensie	Shock Tromboflebitis (waaronder oppervlakkig en diepe veneuze trombose)
Ademhalingsstelsel-, bostkas- en mediastinumaandoeningen		Apneu Hyperventilatie Stridor	Hypoventilatie Hik Hoesten	Ademhalingsdepressie Bronchospasme (waaronder met fataal gevolg)
Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken Misselijkheid	Speekselvloed	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash	Erytheem	Stevens-Johnson syndroom Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierrigiditeit	Trismus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Injectiepijn	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Anesthetische complicaties	

			Onvoldoende analgesie Vertraagd herstel van anesthesie Postprocedure-misselijkheid	
--	--	--	--	--

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosering van Hypnomidate toegediend als bolus, verdiept de slaap en kan leiden tot hypotensie, verminderde secretie van de bijnierschors, ademhalingsdepressie en zelfs ademhalingsstilstand. Als ademhalingsstilstand optreedt is beademing noodzakelijk. Desoriëntatie en vertraagd ontwaken kunnen ook optreden.

Behandeling

Naast de ondersteunende maatregelen (zoals beademing) kan toediening van 50-100 mg hydrocortison (geen ACTH) nodig zijn. Algemene ondersteunende maatregelen en observatie van dichtbij zijn aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: algemene anaesthetica, ATC-code: N01AX07

Etomidate is een intraveneus anaestheticum met een korte werkingsduur en een brede veiligheidsmarge. Bij intraveneuze injectie, en afhankelijk van de inspuitingsnelheid, leidt etomidate tot een snel inslapen. Bij een volwassene geeft een dosis van 0,2 à 0,3 mg/kg lichaamsgewicht (= ongeveer 1 ampul van 10 ml Hypnomidate), binnen 10 seconden een slaap van 4 tot 5 minuten. Een premedicatie met sedativa kan die slaapduur verlengen. Hetzelfde effect kan verkregen worden door toediening van herhaalde injectie(s) met Hypnomidate.

De korte werkingsduur van etomidate is niet alleen het gevolg van redistributie, maar ook van een snelle afbraak door esterhydrolyse, hoofdzakelijk in de lever.

Nawerkingsverschijnselen zoals sufheid en duizeligheid treden slechts zelden op. Etomidate heeft een relatief geringe invloed op de hartfunctie en de ademhaling. Het maakt geen histamine vrij en heeft geen invloed op de leverfunctie.

Etomidate heeft geen invloed op de leverfuncties. Voor etomidate werden anticonvulsieve eigenschappen aangetoond, alsook een bescherming van het hersenweefsel tegen celbeschadiging door hypoxie of anoxie. Door het ontbreken van analgetische eigenschappen is Hypnomidate niet geschikt als mono-anaestheticum.

Onderdrukking van de bijnier

Het gebruik van etomidate veroorzaakt een daling in plasmacortisol en aldosteronspiegels, die 6 tot 8 uur aanhoudt. Deze concentraties herstellen zich gewoonlijk binnen 24 uur. Etomidate lijkt een specifieke en omkeerbare remmer te zijn van de 11-beta-hydroxylatie van de steroïdesynthese in de bijnier.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaprofiel

Na intraveneuze toediening kan het tijdsverloop van de plasmaconcentraties van etomidaat worden beschreven door een drie-compartimenteel model.

Distributie

Etomidaat is voor ongeveer 76,5% aan plasmaproteïnen gebonden. Etomidaat verspreidt zich snel naar de hersenen en andere weefsels. Het distributievolume is ongeveer 4,5 L/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Etomidaat wordt gemetaboliseerd in de lever. Na 24 uur is 75% van de toegediende dosis etomidaat via de urine geëlimineerd, voornamelijk in de vorm van metabolieten. Slechts 2% van het etomidaat wordt onveranderd uitgescheiden via de urine. De terminale halfwaardetijd van ongeveer 3 tot 5 uur weerspiegelt de trage distributie van etomidaat vanuit het diepe perifere compartiment.

Verband concentratie-effect

De minimale plasmaconcentratie die een hypnotisch effect induceert, is ongeveer 0,3 µg/ml.

Speciale populaties:

Pediatrische patiënten

In een studie die werd uitgevoerd bij 12 kinderen (leeftijd 7-13 jaar, gewicht 22-48 kg) was het gemiddelde totale distributievolume (4,0 L/kg) gelijk aan dat bij volwassenen (zie 'Distributie' hierboven). De geneesmiddelklaring bij kinderen lag ongeveer 58% hoger dan bij volwassenen. Deze gegevens wijzen erop dat kinderen hogere doses nodig hebben dan volwassenen.

Leverinsufficiëntie

Bij cirrosepatiënten werd gemeld dat de eliminatiehalfwaardetijd verlengd was voor hen die etomidaat samen met fentanyl hadden gekregen. Bij deze patiënten moet een tragere infusiesnelheid worden overwogen.

Ouderen

De etomidaatklaring is verlaagd bij oudere patiënten (>65 jaar) in vergelijking met jongere patiënten. De vroege plasmaconcentraties liggen hoger bij oudere patiënten vanwege het kleinere initiële distributievolume bij deze patiënten vergeleken met jongere patiënten. Een dosisverlaging kan dus nodig zijn bij oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij preklinisch onderzoek werden effecten alleen waargenomen bij blootstellingen die beschouwd werden als 'voldoende ver boven de maximale blootstelling bij mensen'. Dit geeft aan dat deze bevindingen weinig relevantie hebben voor het klinisch gebruik.

Gepubliceerde onderzoeken met dieren (ook primaten) in doses die resulteren in lichte tot matige anesthesie tonen aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese resulteert in celverlies in de zich ontwikkelende hersenen dat kan worden geassocieerd met langdurige cognitieve beperkingen. De klinische significantie van deze niet-klinische bevindingen is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E 490) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 glazen OPC-ampullen van 10 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

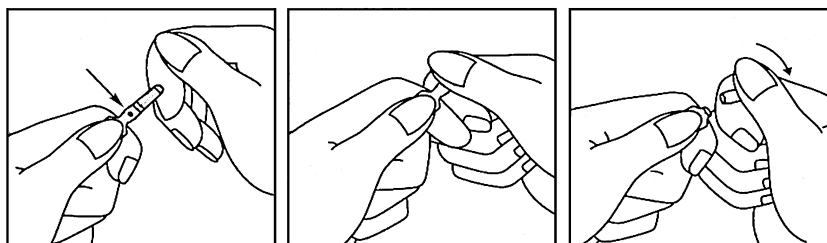
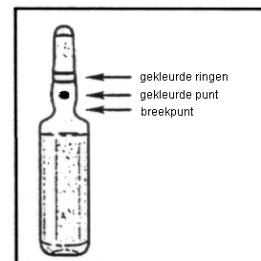
Hypnomidate-oplossing voor injectie mag met niets worden gemengd.

OPC-ampullen

Draag handschoenen bij het openen van de ampul.

De ampul voor gebruik even tussen de handpalmen rollen om op te warmen.

1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger met de stip naar boven (zie figuur). Laat daarbij de top van de ampul vrij.
2. Houd met de andere hand de top van de ampul vast, door de wijsvinger tegen de nek van de ampul te plaatsen en de duim op de gekleurde punt, parallel aan de gekleurde ringen.
3. Houd de duim op de punt en breek de top van de ampul terwijl u het onderste gedeelte van de ampul stevig vasthoudt.



Mocht de inhoud per ongeluk op de huid terechtkomen, dan dient het betreffende gebied te worden gespoeld met water. Gebruik geen zeep, alcohol of ander schoonmaakmiddel dat de huid chemisch of fysisch kan beschadigen.

Ongebruikte delen van elke injectieflacon moeten op de juiste wijze worden afgevoerd. Bewaar ongebruikte delen niet voor latere toediening.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 07487.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 1978

Datum van laatste verlenging van de vergunning: 12 juli 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 2, 4.4, 4.6, 5.3 en 6.6: 6 april 2022.