

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etomidaat-Lipuro 2 mg/ml, emulsie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml emulsie voor injectie bevat 2 mg etomidaat
10 ml emulsie voor injectie (= 1 ampul) bevat 20 mg etomidaat

Hulpstoffen met bekend effect:

Eén ampul (10 ml) emulsie voor injectie bevat:

Sojaboonolie, geraffineerd	1,0 g
Natrium (als natriumoleaat)	0,23 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Emulsie voor injectie	
Melk witte olie-in-water emulsie	
pH	6,0-8,5

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Etomidaat-Lipuro is geïndiceerd voor de inductie van algehele anesthesie in volwassenen, baby's en peuters ouder dan 6 maanden, kinderen en adolescenten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient aangepast te worden aan de individuele respons en het klinisch effect.

De volgende richtlijnen dienen aangehouden te worden:

Volwassenen en adolescenten

Algemeen is de effectieve hypnotische dosis gelijk aan 0,30 mg etomidaat per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 0,15 ml Etomidaat-Lipuro per kg lichaamsgewicht.

Daarom is één ampul bij een volwassen patiënt normaal gesproken voldoende voor een slaapduur van 4-5 minuten.

Hypnose kan worden verlengd door aanvullende injecties met Etomidaat-Lipuro.
Geef niet meer dan de totale hoeveelheid van 3 ampullen (30 ml).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen jonger dan 15 jaar kan het nodig zijn de dosis te verhogen: een aanvullende dosis tot 30% van de normale dosering voor volwassenen is soms nodig om dezelfde diepte en duur van de slaap zoals verkregen bij volwassenen te verkrijgen.

Oudere patiënten

Oudere patiënten krijgen een dosis van 0,15 tot 0,2 mg etomidaat per kg lichaamsgewicht en de dosis moet verder worden aangepast afhankelijk van het effect (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Bij patiënten met levercirrose of patiënten die al neuroleptica, opiaten of sedatieve medicatie hebben gekregen, dient de dosis van etomidaat gereduceerd te worden.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Etomidaat-Lipuro dient strikt intraveneus en langzaam geïnjecteerd te worden, gewoonlijk gedurende ongeveer 30 seconden en zo nodig in fasen.

Intra-arteriële injectie moet worden vermeden. Paraveneuze injectie veroorzaakt hevige lokale pijn.

Het gebruik van narcotische analgetica of diazepam als premedicatie en tijdens chirurgie zal de ongecontroleerde spontane spierbewegingen (myoclonus) gezien bij sommige patiënten na toediening van Etomidaat-Lipuro, verminderen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Omdat etomidaat geen analgetisch effect heeft, is het raadzaam om een geschikt opioïde bijvoorbeeld fentanyl intraveneus toe te dienen 1-2 minuten voorafgaand aan de injectie met Etomidaat-Lipuro (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Het product mag alleen worden gebruikt door artsen getraind in endotracheale intubatie. Apparatuur voor kunstmatige beademing moet beschikbaar zijn (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Etomidaat-Lipuro dient niet toegepast te worden bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor etomidaat, soja, pinda's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Neonaten en baby's tot de leeftijd van 6 maanden worden uitgesloten van behandeling met Etomidaat-Lipuro behalve voor dringende indicaties tijdens behandeling in het ziekenhuis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere waarschuwingen

Een injectie met Etomidaat-Lipuro mag alleen intraveneus worden toegediend.

Inductie met Etomidaat-Lipuro kan gepaard gaan met een lichte en tijdelijke daling van de bloeddruk vanwege een vermindering van de perifere vasculaire weerstand (vooral na eerdere toediening van droperidol). Bij verzwakte patiënten bij wie hypotensie gevaarlijk kan zijn, moeten de volgende maatregelen worden genomen:

1. Voorafgaand aan inductie moet intraveneuze toegang worden verkregen voor controle van het bloedvolume.
2. Andere inductiemiddelen dienen zoveel mogelijk te worden vermeden.

3. De inductie moet uitgevoerd worden met de patiënt in liggende houding.
4. Het geneesmiddel moet langzaam worden geïnjecteerd (bijvoorbeeld 10 ml in 1 min.)

Etomidaat remt de adrenocorticale biosynthese van steroïden. Eenmalige inductiedoses etomidaat kunnen leiden tot voorbijgaande bijnierinsufficiëntie en verlaagde serumspiegels van cortisol en aldosteronspiegels, ongevoelig voor ACTH toediening. Wanneer etomidaat wordt gebruikt voor inductie, is postoperatieve toename van serumcortisol waargenomen na thiopental-inductie uitgesteld voor ongeveer 3-6 uur (zie rubriek 5.1).

Als er zorgen zijn over patiënten die onder grote spanning staan, vooral degenen met adrenocorticale dysfunctie, moet toediening van exogeen cortisol (bijv. 50-100 mg hydrocortison) overwogen worden. In zulke situaties is stimulatie van de bijnier met ACTH niet zinvol.

Gebruik van etomidaat voor instandhouding van anesthesie moet daarom worden vermeden. In zulke situaties is stimulatie van de bijnier met ACTH niet zinvol.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van etomidaat bij patiënten in kritieke toestand, waaronder patiënten met sepsis.

Bij patiënten met levercirrose of bij patiënten die al neuroleptica, opiaten of sedatieve medicatie hebben gekregen moet de dosis van etomidaat worden verminderd.

Spontane bewegingen kunnen voorkomen in één of meer spiergroepen, vooral wanneer geen premedicatie is toegediend (zie ook rubriek 4.8). Deze bewegingen worden toegeschreven aan subcorticale ontremming (zie rubriek 5.1). Ze kunnen grotendeels worden voorkomen door de intraveneuze toediening van kleine doses fentanyl met droperidol of diazepam 1-2 min. voorafgaand aan inductie met Etomidaat-Lipuro (zie ook rubriek 4.2).

Myoclonus en lokale injectiepijn die meestal mild van aard is, is waargenomen tijdens toediening van Etomidaat-Lipuro vooral wanneer het onverdund is toegediend in een dunne ader. Dit kan grotendeels worden voorkomen door intraveneuze toediening van een kleine dosis geschikte opioïden bijvoorbeeld fentanyl, 1 tot 2 minuten voorafgaand aan inductie. Om het risico op lokale pijn te verminderen moeten grote aderen gebruikt worden.

Etomidaat-Lipuro moet voorzichtig gebruikt worden bij oudere patiënten, omdat de mogelijkheid bestaat voor afnames in hart-minuut-volume die zijn gemeld bij doses hoger dan aanbevolen (zie rubriek 4.2).

In dierexperimenten is aangetoond dat Etomidaat-Lipuro porfyrogeen potentieel bezit. Daarom mag het niet toegediend worden aan patiënten met erfelijke afwijkingen van de haem-biosynthese tenzij er geen veiliger alternatief is.

Voorzorgen bij gebruik

Omdat Etomidaat-Lipuro geen analgetische werking heeft, moeten geschikte analgetica worden gebruikt tijdens chirurgische ingrepen. Als het wordt gebruikt voor kortdurende narcose, moet een sterk analgeticum bijvoorbeeld fentanyl worden gegeven voor afgaan aan of tegelijkertijd met Etomidaat-Lipuro (zie rubriek 4.2). Aandacht moet ook worden besteed aan de instructies in rubrieken 4.5 en 6.6.

Etomidaat-Lipuro mag alleen door een arts worden gebruikt die getraind is in endotracheale intubatie.

Wanneer Etomidaat-Lipuro wordt gebruikt moet reanimatieapparatuur direct beschikbaar zijn om respiratoire depressie en de mogelijkheid van apneu te behandelen.

Etomidaat-Lipuro bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium (als natriumoleaat) per ampul dat wil zeggen dat het in principe natriumvrij is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het hypnotisch effect van etomidaat kan vergroot worden door:

- neuroleptische geneesmiddelen
- opioïden
- sedatieven
- alcohol.

Inductie met etomidaat kan vergezeld gaan van een lichte en tijdelijke vermindering van perifere weerstand die het effect kan versterken van andere geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen.

Alfentanil

Coadministratie van etomidaat met alfentanil verlaagd de terminale halfwaardetijd van etomidaat tot ongeveer 29 minuten. Voorzichtigheid is geboden als beide geneesmiddelen samen worden toegediend omdat de concentraties van etomidaat tot beneden de hypnotische drempel kunnen zakken.

Fentanyl

De totale plasmaklaring en distributievolume van etomidaat is afgenomen met een factor 2 tot 3 zonder een verandering in halfwaardetijd, wanneer het intraveneus wordt toegediend met fentanyl. Wanneer etomidaat gelijktijdig intraveneus wordt toegediend met fentanyl kan het nodig zijn de dosis te verminderen.

Ketamine

Gelijktijdige toediening van etomidaat en ketamine blijkt geen significant effect te hebben op de plasmaconcentraties of farmacokinetische parameters van ketamine of zijn belangrijkste metaboliet norketamine.

Adrenerge neuronblokkers, alfablokkers

Combinatie met algemene anesthetica leidt tot een verhoging van het hypotensieve effect van deze stoffen.

Calciumkanaalblokkers (Verapamil, Diltiazem)

Combinatie met algemene anesthetica resulteert in een verhoging van het hypotensieve effect en ook AV vertraging.

Monoamineoxidaseremmers (MAOI)

Vanwege gevaarlijke interacties tussen algemene anesthetica en MAOIs, moeten MAOIs normaal gesproken 2 weken voorafgaand aan chirurgie worden gestopt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Veiligheid van het gebruik van Etomidaat-Lipuro tijdens zwangerschap is nog niet vastgesteld. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij maternaal toxische doses in ratten werd verminderde overleving vastgesteld.

Etomidaat-Lipuro mag alleen tijdens zwangerschap worden gebruikt wanneer het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's voor de foetus.

Tijdens obstetrische anesthesie kan etomidaat de placenta passeren. De Apgar-scores van pasgeborenen waarvan de moeder etomidaat heeft gekregen zijn vergelijkbaar met die van baby's na het gebruik van andere hypnotische stoffen.

Een tijdelijke daling van cortisolwaarden die ongeveer 6 uur aanhoudt was waargenomen in de pasgeborene nadat etomidaat aan de moeder was gegeven. De verminderde waarden bleven binnen het normale bereik.

Borstvoeding

Etomidaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Voorzichtigheid is geboden wanneer Etomidaat-Lipuro wordt toegediend aan een moeder die borstvoeding geeft. Indien Etomidaat-Lipuro tijdens de lactatie periode toegepast wordt, dient het geven van borstvoeding gestaakt te worden tot tenminste 24 uur na de toediening. Moedermelk die tijdens deze periode wordt geproduceerd moet worden vernietigd.

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

Etomidaat heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Het is niet aanbevolen om potentieel gevaarlijke machines te gebruiken of om auto te rijden tijdens de eerste 24 uur na toediening.

Het terugkeren van de normale alertheid kan variëren afhankelijk van de duur van de operatie, de totale dosis etomidaat toegediend en gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen. Vandaar dat het besluit om autorijden en bedienen van machines toe te staan, een overweging moet zijn die door het post-anesthesiologie behandelingsteam wordt gemaakt.

4.8 Bijwerkingen

Zoals de meeste algehele anesthetica, kan etomidaat invloed hebben op ademhalings- en vasculaire functies. Zoals andere algehele anesthetica kan etomidaat onvrijwillige spierbewegingen veroorzaken. Hiernaast kan etomidaat vaak adrenocorticale functies beïnvloeden.

Bijwerkingen worden geclassificeerd volgens hun frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	Bijwerkingen				
	Frequentie categorie				
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100 tot <1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteem-aandoeningen					Overgevoeligheid ¹ (zoals anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie)
Endocriene aandoeningen	Cortisol verlaagd				Bijnierschorsinsufficiëntie
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	Myoclonus	Hypertonie, Onvrijwillige spiersamentrekkingen, Nystagmie, Huiveren		Convulsie (waaronder grand mal convulsie)
Hartaandoeningen			Bradycardie, Extrasystolen, Ventriculaire extrasystolen		Hartstilstand, Atrioventriculair blok compleet
Bloedvataandoeningen		Hypotensie	Hypertensie		Shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Apneu ² , Hyperventilatie, Piepende ademhaling	Hypoventilatie, Hik, Hoesten	Laryngospasmen	Respiratoire depressie ² , Bronchospasmen (waaronder met fatale afloop)
Maagdarmsstelselaandoeningen		Overgeven, Misselijkheid	Speeksel hypersecretie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Erythema		Steven-Johnsonsyndroom, urticarie
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierstijfheid		Kaakklem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de injectieplaats		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Anesthetische complicatie, Vertraagd herstel van anesthesie, Inadequate analgesie, Procedurele misselijkheid		

- 1) Na toediening van etomidat is vrijkomen van histamine waargenomen. Etomidat-Lipuro bevat sojaolie dat in zeldzame gevallen allergische reacties kan veroorzaken.
- 2) Respiratoire depressie en apneu kunnen met name voorkomen na toediening van hogere doses etomidat in combinatie met centrale depressiva. Bij patiënten van 55 jaar of ouder kan respiratoire depressie en apneu speciaal voorkomen na doses die de aanbevolen maximumdosis van 0,2 mg etomidat per kg lichaamsgewicht overschrijden.

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 overdosis etomidaat, toegediend als een bolus, verdiept de slaap en kan respiratoire depressie veroorzaken en zelfs respiratoire stilstand, in welk geval adequate respiratoire ondersteuning verplicht is.

Hypotensie is ook waargenomen in zulke gevallen.

Overdosering kan corticale secretie verminderen. Dit kan geassocieerd zijn met desoriëntatie en vertraagd wakker worden.

Behandeling

Behandeling is afhankelijk van de aard en de ernst van de symptomen waaronder, indien nodig, respiratoire ondersteuning.

Naast ondersteunende maatregelen (bijvoorbeeld voor respiratie) kan toediening van 50 - 100 mg hydrocortison (niet ACTH) noodzakelijk zijn.

Bij toepassing van Etomidaat-Lipuro dienen alle apparatuur en medicamenten, die normalerwijze gebruikt worden bij ingrepen onder algehele anesthesie, beschikbaar te zijn.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige algemene anaesthetica
ATC code: N01AX07

Werkingsmechanisme, farmacodynamische effecten

Het effect van etomidaat start op korte termijn en de duur van het hypnotische effect is kort als gevolg van herdistributie en metabolische inactivatie. Een enkele dosis van 0,3 mg/kg lichaamsgewicht leidt tot verlies van bewustzijn binnen 30-60 seconden en tot narcose met een duur van 3-5 minuten, gevolgd door slaap.

Andere farmacologische effecten

Etomidaat onderdrukt de functie van de adrenale cortex. Etomidaat remt adrenale cel cortisolproductie door het reversibel blokkeren van het steroïdsynthese enzym 11- β -hydroxylase. De cortisolsuppressie is niet responsief voor ACTH en duurt tot maximaal 8 uur na een enkele 0,3 mg/kg dosis van etomidaat. De remming van cortisolsynthese is reversibel en is afhankelijk van de etomidaatconcentratie in het plasma.

Onvrijwillige spierbewegingen waargenomen na toediening van etomidaat zijn het gevolg van disinhibitie van fysiologische diencephale excitaties gelijk aan myoclonus tijdens fysiologische slaap.

Zoals gerapporteerd, bezit etomidaat anticonvulsieve eigenschappen en een beschermend effect op hersencellen tegen hypoxische schade.

Omdat etomidaat geen analgetische effect heeft is gelijktijdige toediening van een analgeticum noodzakelijk voor alle chirurgische ingrepen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omdat Etomidaat-Lipuro intraveneus wordt toegediend is de biobeschikbaarheid 100%.

Distributie

Etomidaat scheidt zich na injectie snel af van de oliedeeltjes. Dit kan worden afgeleid uit de etomidaat-plasmaconcentratie die vergelijkbaar is aan die van een formulering in water.

De plasma-eiwitbinding van etomidaat (hoofdzakelijk aan albumine) is ongeveer 75%, het is verminderd bij nierdysfunctie of chronische leverschade.

Etomidaat wordt snel gedistribueerd naar de hersenen en andere weefsels.

Het totale volume van distributie is ongeveer 4,5 l/kg.

Snelle distributie van het centrale compartiment naar een perifeer en een dieper perifeer compartiment evenals een hoge eliminatiesnelheid zorgen ervoor dat de plasmaconcentratie snel daalt gedurende ongeveer 30 minuten na een enkele toediening. De plasmaconcentratie daalt dan minder snel.

Biotransformatie en eliminatie

De eerste biotransformatiestap is de hydrolyse van ethylester in de lever. Een kleine hoeveelheid is ook onderworpen aan oxidatieve N-dealkylatie. Alle reeds bekende metabolieten zijn farmacologisch inactief.

De eliminatie halfwaardetijd is relatief lang (terminale eliminatie halfwaardetijd 2-5 uur) ondanks een hoge snelheid van leverextractie vanwege een te langzame herdistributie van etomidaat vanuit het diepere perifere compartiment.

Ongeveer 75% van de toegediende dosis etomidaat verschijnt binnen 24 uur in de urine, hoofdzakelijk in de vorm van metabolieten. Andere routes van excretie spelen een ondergeschikte rol.

De belangrijkste metaboliet in de urine (ongeveer 80%) is het hydrolyseproduct van etomidaat namelijk R-(+)-1-(α -methylbenzyl)-5-imadizolcarboxylic zuur. Slechts 2% van etomidaat wordt onveranderd uitgescheiden via de urine.

De halfwaardetijd van de lipidedeeltjes is kort.

Accumulatie is niet waargenomen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gepubliceerd dieronderzoek (waaronder onderzoek bij primaten) bij doses die leiden tot lichte tot matig sterke anesthesie, toont aan dat het gebruik van anesthetica tijdens de periode van snelle hersengroei of synaptogenese leidt tot celverlies in de hersenen die zich ontwikkelen, hetgeen mogelijk verband houdt met langdurige cognitieve deficiënties. Het is niet bekend wat de klinische betekenis is van deze niet-klinische bevindingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sojaboonolie, geraffineerd
Middellange keten triglyceriden
Glycerol
Ei fosfolipiden, gezuiverd
Natriumoleaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Etomidaat-Lipuro dient niet met andere geneesmiddelen gemengd te worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend
2 jaar

Na de eerste opening
Moet onmiddellijk gebruikt worden, zie rubriek 6.6

Na reconstitutie / verdunning
Niet van toepassing

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar de ampullen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Houdbaarheid van het geneesmiddel na eerste opening van de ampul: zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in kleurloze glazen ampullen (type I glas, Ph. Eur.) die 10 ml bevatten.
Verpakkingsgrootte: verpakkingen van 10 ampullen

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Ampullen moeten geschud worden voor gebruik om een homogene distributie te garanderen. Alleen gebruiken als de emulsie homogeen is en melkwit na schudden. Als er twee lagen te zien na het schudden van de ampul moet deze niet gebruikt worden.

Niet gebruiken als de ampul tekenen van schade vertoont.

Etomidat-Lipuro bevat geen antimicrobiële conserveermiddelen. Onmiddellijk na openen van de ampul dient de emulsie onder aseptische omstandigheden opgetrokken te worden in een spuit en toegediend te worden, aangezien vetemulsies microbiële groei bevorderen. Restanten dienen weggegooid te worden.

Geneesmiddelen die gelijktijdig met Etomidat-Lipuro worden gegeven, bijv. een analgeticum, moeten via dezelfde infuuslijn achtereenvolgens worden toegediend, of via een aparte veneuze canule.

Etomidat-Lipuro kan worden geïnjecteerd in de infuuslijnen van een isotone natriumchlorideoplossing die tijdelijk gestopt is.

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

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Duitsland

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

RVG 19122

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

- Datum van eerste verlening van de vergunning: 02-01-1996
- Datum van hernieuwing van de vergunning: 31-05-2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 28 april 2022