CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

HYPNOMIDATE, 2 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mg etomidatu (*Etomidatum*).
Każda ampułka zawiera 20 mg etomidatu, 3,5 ml glikolu propylowego i wodę do wstrzykiwań do 10 ml.

Substancje pomocnicze:
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Jałowy, przezroczysty, bezbarwny, wodny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Etomidat jest środkiem do wprowadzenia oraz podtrzymania znieczulenia ogólnego. Stosuje się go również, jako znieczulenie dodatkowe w znieczuleniu miejscowym.

Równoczesne stosowanie znieczulenia drogą wziewną nie jest konieczne; jeśli natomiast jest stosowane, lek wziewny może być podany w bardzo niewielkiej dawce (ogólne znieczulenie dożylne).

Produkt Hypnomidate wskazany jest do krótkich zabiegów diagnostycznych lub zabiegów przeprowadzanych w warunkach ambulatoryjnych, w których konieczne jest szybkie wybudzenie pacjenta. Wpływ etomidatu w zalecanych dawkach na wskaźniki hemodynamiczne jest bardzo niewielki (patrz punkt 4.4 i 4.8), a zatem jest on szczególnie wskazany w kardiochirurgii i u pacjentów z chorobami serca.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Podanie dożylne.
Ampułki produktu Hypnomidate zawierają po 10 ml (20 mg etomidatu) roztworu gotowego do użycia (2 mg etomidatu w 1 ml roztworu). Skuteczna dawka wywołująca sen wynosi 0,3 mg/kg masy ciała.
Dlatego upacjentów dorosłych jedna ampułka zwykle wystarcza do wywołania snu trwającego 4-5 minut. Dawka ta może być dostosowana do masy ciała.

Produkt Hypnomidate należy podawać powoli drogą dożylną. Sen może być wydłużany przez podawanie dodatkowych dawek produktu Hypnomidate. Nie wolno stosować więcej niż 3 ampułki (30 ml).

Produkt Hypnomidate nie ma właściwości przeciwbólowych, dlatego zaleca się podawanie razem z odpowiednim opioidem, np. 1-2 ml fentanylu dożylnie na 1-2 minuty przed wstrzyknięciem produktu Hypnomidate.

Dawka powinna być dostosowana indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta i działania klinicznego.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Pacjentom w podeszłym wieku należy podać dawkę pojedynczą 0,15-0,2 mg/kg masy ciała, która następnie powinna być dostosowana indywidualnie w zależności od reakcji pacjenta (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Dzieci
U dzieci poniżej 15 roku życia dawka powinna być zwiększona w celu uzyskania takiej samej głębokości i czasu snu jak u dorosłych. Niekiedy niezbędna jest dawka uzupełniająca, wynosząca około 30% zwykłej dawki dla dorosłych (patrz punkt 5.2).

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt Hypnomidate powinien być podawany wyłącznie dożylnie.

Bez powodowania dodatkowego ryzyka można stosować usypianie (anestezję) produktem Hypnomidate u pacjentów z padaczką, jaskrą, porfirią, a także u chorych z objawami złośliwej hipertermii w wywiadzie.

Wprowadzeniu do znieczulenia produktem Hypnomidate może towarzyszyć niewielkie, przemijające obniżenie ciśnienia krwi, związane ze zmniejszeniem obwodowego oporu naczyniowego (zwłaszcza w wyniku wcześniejszego podania droperydolu). U pacjentów osłabionych, u których hipotensja może być niebezpieczna, należy zastosować następujące środki zaradcze:

1. Przed wprowadzeniem do znieczulenia należy uzyskać dostęp do żyły w celu zapewnienia odpowiedniej objętości krwi krążącej.
2. Na ile to możliwe należy unikać stosowania innych leków stosowanych do wprowadzenia do znieczulenia.
3. Pacjent wprowadzany do znieczulenia powinien leżeć na wznak.
4. Lek należy wstrzykiwać wolno (np. 10 ml w ciągu 1 minuty).

Stosując produkt Hypnomidate należy mieć przygotowany sprzęt do resuscytacji na wypadek wystąpienia depresji oddechowej i bezdechu.

Stosowane do wprowadzenia do znieczulenia dawki etomidatu powodowały zmniejszenie stężenia kortyzolu i aldosteronu w osoczu (patrz punkt 5.1). Nie wiązało się to z zaburzeniami czynności życiowych lub zwiększoną umieralnością. Jednak w przypadku pacjentów w stanie ciężkiego stresu, szczególnie z zaburzeniami czynności kory nadnerczy, należy rozważyć uzupełnienie kortyzolu. W takich sytuacjach stymulacja nadnercza za pomocą ACTH (hormonu adrenokortykotropowego) nie daje pożądanych rezultatów.

Bezpośrednią konsekwencją działania etomidatu, jeśli był on podawany w ciągłym wlewie lub dawkach wielokrotnych, może być długotrwałe tłumienie wydzielania endogennego kortyzolu i aldosteronu. Z tego względu należy unikać tego sposobu podawania.

W takich sytuacjach stymulacja nadnercza przy pomocy ACTH (hormonu adrenokortykotropowego) nie daje pożądanych rezultatów.

U pacjentów z marskością wątroby oraz u tych, którzy otrzymali już neuroleptyk, lek z grupy opioidów lub lek o działaniu uspokajającym, dawkę etomidatu należy zmniejszyć.

Mogą występować spontaniczne ruchy mięśni lub grupy mięśni, zwłaszcza, jeśli nie zastosowano premedykacji. Ruchy te są przypisywane odhamowaniu podkorowemu. Można im zwykle zapobiec podając dożylnie niewielkie dawki fentanylu z droperydolem lub diazepamem na 1-2 min. przed rozpoczęciem wprowadzania do znieczulenia za pomocą produktu Hypnomidate.

Drgawkom mioklonicznym i bólowi w miejscu wstrzyknięcia towarzyszącemu wstrzykiwaniu leku, zwłaszcza w czasie wstrzykiwania do małych żył, można zwykle zapobiec podając dożylnie niewielką dawkę odpowiedniego leku z grupy opioidów, np. fentanylu, na 1-2 minuty przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Należy zachować ostrożność podając produkt Hypnomidate osobom w podeszłym wieku, gdyż może on zmniejszać pojemność minutową serca, co stwierdzano podając dawki większe od zalecanych (patrz punkt 4.2).

Produkt Hypnomidate nie działa przeciwbólowo i dlatego w czasie zabiegu chirurgicznego należy podać odpowiedni lek przeciwbólowy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki o działaniu uspokajającym nasilają działanie nasenne produktu Hypnomidate.

Wpływ innych leków na etomidat
Jednoczesne podanie etomidatu z alfentanylem zmniejsza końcowy okres półtrwania etomidatu do 29 minut. Należy zachować ostrożność stosując oba leki jednocześnie gdyż stężenie etomidatu może spaść poniżej progu nasennego.

Całkowity klirens osoczowy i objętość dystrybucji etomidatu zmniejsza się 2 do 3 razy bez wpływu na okres półtrwania, gdy podawany jest z fentanylem podanym dożylnie. Może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawki, gdy etomidat jest podawany jednocześnie z fentanylem podanym dożylnie.

Wpływ etomidatu na inne leki
Jednoczesne podawanie etomidatu i ketaminy nie wywiera istotnego wpływu na stężenie w osoczu lub parametry farmakokinetyczne ketaminy lub jej głównego metabolitu, norketaminy.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, ani pośredniego działania embriotoksycznego i teratogennego. Zmniejszenie przeżywalności potomstwa stwierdzono po podaniu dawek toksycznych dla matek szczurów. Produkt Hypnomidate może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

W czasie znieczulenia kobiet w ciąży etomidat może przenikać przez łożysko. Ocena noworodków, których matki otrzymywały etomidat, w skali Apgar była porównywalna z oceną noworodków, których matki otrzymywały inne leki nasenne. U noworodka, którego matka otrzymywała produkt Hypnomidate wystąpiło przemijające, trwające około 6 godzin zmniejszenie stężenia kortyzolu. Zmniejszone wartości pozostawały w granicach wartości prawidłowych.

Brak jest danych dotyczących przenikania leku do mleka kobiet. Ponieważ wiele leków przenika do mleka kobiet, należy zachować ostrożność stosując produkt Hypnomidate u karmiących kobiet.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Po bardzo krótkim zabiegu chirurgicznym (do 15 minut) pacjent odzyskuje normalną sprawność po 30-60 minutach po obudzeniu się.

4.8. Działania niepożądane

Dane z badań klinicznych
Bezpieczeństwo produktu Hypnomidate oceniano u 812 badanych, którzy wzięli udział w 4 otwartych badaniach klinicznych z produktem Hypnomidate stosowanym do indukowania znieczulenia ogólnego. Wskazani pacjenci przyjęli co najmniej jedną dawkę produktu Hypnomidate i dostarczyli dane dotyczące bezpieczeństwa. Działania niepożądane leku, zidentyfikowane przez badacza, wystąpiły u ≥1% pacjentów leczonych produktem Hypnomidate, co pokazano w Tabeli 1.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane przez ≥ 1% pacjentów leczonych produktem Hypnomidate w 4 badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	**Hypnomidate (n=812) %**
Zaburzenia układu nerwowego	
Dyskinezy	10,3
Drgawki miokloniczne mięśni	2,1
Zaburzenia naczyniowe	
Bolesność żył	7,6
Obniżenie ciśnienia tętniczego	1,0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bezdech	3,3
Hiperwentylacja	2,6
Świst krtaniowy	2,5
Zaburzenia żołądka i jelit	
Wymioty	2,1
Nudności	2,0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	1,2

Dodatkowe działania niepożądane, które wystąpiły u <1% pacjentów leczonych produktem Hypnomidate w 4 badaniach klinicznych wymieniono w Tabeli 2.

Tabela 2. Działania niepożądane zgłaszane przez < 1% pacjentów leczonych produktem Hypnomidate w 4 badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego
Hipertonia
Mimowolne skurcze mięśni
Oczopląs
Zaburzenia serca
Bradykardia
Skurcze dodatkowe
Skurcze dodatkowe komorowe
Zaburzenia naczyniowe
Nadciśnienie
Zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Kaszel
Czkawka
Hipowentylacja
Zaburzenia żołądka i jelit
Nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Sztywność mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Ból w miejscu wstrzyknięcia
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach
Powikłania anestezji
Opóźnione odzyskanie przytomności po anestezji
Niewystarczająca analgezja
Nudności w trakcie zabiegów

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu
Działania niepożądane stwierdzone po raz pierwszy po wprowadzeniu produktu Hypnomidate do obrotu zebrano w Tabeli 3 i Tabeli 4. W każdej tabeli, podano częstości występowania zgodnie z następującym schematem:

Bardzo często	(≥1/10)
Często	(≥1/100 do < 1/10)
Niezbyt często	(≥1/1 000 do < 1/100)
Rzadko	(≥1/10 000 do < 1/1 000)
Bardzo rzadko	(< 1/10 000), w tym pojedyncze przypadki

W Tabeli 3, działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania w oparciu o częstość raportów spontanicznych, podczas gdy w Tabeli 4, te same działania niepożądane przedstawiono według

częstości występowania w oparciu o częstość występowania w badaniach klinicznych lub badaniach epidemiologicznych, jeśli były znane. Kategoria częstości "nieznana" używana jest dla działań niepożądanych, dla których nie można określić częstości występowania na podstawie danych z badań klinicznych.

Tabela 3: Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu Hypnomidate do obrotu według kategorii częstości występowania ocenionej na podstawie częstości raportów spontanicznych

Zaburzenia układu immunologicznego	
Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości (włączając wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo rzadko	Niewydolność nadnerczy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo rzadko	Drgawki (włącznie z napadami pierwotnie uogólnionymi)
Zaburzenia serca	
Bardzo rzadko	Zatrzymanie serca, całkowity blok przedsionkowo komorowy
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo rzadko	Wstrząs, zakrzepowe zapalenie żył (głębokich i powierzchownych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko	Depresja oddechowa i skurcz oskrzeli (włącznie ze zgonem)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo rzadko	Szczękościsk

Tabela 4: Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu Hypnomidate do obrotu według kategorii częstości występowania ocenionej na podstawie badań klinicznych i epidemiologicznych

Zaburzenia układu immunologicznego	
Nieznana	Reakcje nadwrażliwości (włączając wstrząs anafilaktyczny, reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne)
Zaburzenia endokrynologiczne	
Nieznana	Niewydolność nadnerczy

Zaburzenia układu nerwowego
Nieznana Drgawki (włącznie z napadami pierwotnie uogólnionymi)

Zaburzenia serca
Nieznana Zatrzymanie serca, całkowity blok przedsionkowo komorowy

Zaburzenia naczyniowe
Nieznana Wstrząs, zakrzepowe zapalenie żył (głębokich i powierzchownych)

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Nieznana Depresja oddechowa i skurcz oskrzeli (włącznie ze zgonem)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Nieznana Zespół Stevensa-Johnsona, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Nieznana Szczękościsk

4.9. Przedawkowanie

Objawy
W przypadku przedawkowania etomidatu podanego w postaci bolusa, sen staje się głębszy oraz może wystąpić depresja oddechowa lub nawet zatrzymanie oddychania. Należy wówczas koniecznie przedsięwziąć odpowiednie środki wspomagające oddychanie. W takich przypadkach występowało również niedociśnienie. Przedawkowanie może zahamować czynność wydzielniczą kory nadnerczy. Może to być związane z wystąpieniem dezorientacji i przedłużonym wybudzaniem.

Leczenie
Poza środkami wspomagającymi (np. oddychanie), niezbędne może okazać się podanie 50 mg-100 mg hydrokortyzonu (a nie ACTH).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki do znieczulenia ogólnego, etomidat.
Kod ATC: N01A X07

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Etomidat jest lekiem o krótkotrwałym działaniu nasennym do stosowania dożylnego w znieczuleniu ogólnym. U dorosłych dawka 0,2 – 0,3 mg/kg masy ciała (w przybliżeniu 1 ampułka zawierająca 10 ml produktu Hypnomidate) wywołuje w ciągu 10 sekund sen trwający przez około 5 minut (lub dłużej, u pacjentów premedykowanych lekami o działaniu uspokajającym).

Przy odpowiednim stężeniu w mózgu etomidat działa przeciwdrgawkowo i chroni tkankę mózgową przed uszkodzeniem komórek, wywołanym niedotlenieniem. Etomidat nie działa przeciwbólowo, co wyklucza stosowanie jego jako jedynego środka znieczulającego. Etomidat jest szybko hydrolizowany, głównie w wątrobie. Wybudzenie następuje szybko i rzadko towarzyszy mu uczucie senności czy zawroty głowy. Wpływ etomidatu na układ naczyniowo – sercowy jest minimalny. Środek ten nie powoduje uwalniania histaminy, ani nie wpływa na czynność wątroby.

Zahamowanie czynności nadnerczy
Etomidat stosowany do wprowadzenia do znieczulenia zmniejsza stężenie kortyzolu i aldosteronu w osoczu. Pozostają one niższe przez 6-8 godzin. Zwykle ich stężenia wracają do wartości wyjściowych w ciągu 24 godzin. Etomidat jest specyficznym i odwracalnym inhibitorem 11-beta-hydroksylacji syntezy steroidów w nadnerczach.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie w osoczu
Po podaniu dożylnym zmiany stężenia etomidatu w osoczu mogą być opisane jako model trójkompartmentowy odzwierciedlający procesy dystrybucji, metabolizmu i eliminacji.

Dystrybucja
Około 76,5% etomidatu wiąże się z białkami osocza. Etomidat szybko ulega dystrybucji do mózgu i innych tkanek. Objętość dystrybucji wynosi około 4,5 l/kg.

Metabolizm i eliminacja
Etomidat metabolizowany jest w wątrobie. Po 24 godzinach 75% podanej dawki wydalane jest z moczem, głównie w postaci metabolitów. Tylko 2% etomidatu wydala się z moczem w postaci niezmienionej. Końcowy okres półtrwania wynoszący od 3 do 5 godzin odzwierciedla powolną dystrybucję etomidatu z głębokiego kompartmentu obwodowego.

Zależność stężenie-efekt
Minimalne stężenie etomidatu w osoczu wywołujące działania nasenne wynosi około 0,3 μg/ml.

Populacje specjalne

Dzieci: W badaniu przeprowadzonym u 12 dzieci (wiek 7-13 lat, masa ciała 22-48 kg) początkowa objętość dystrybucji skorygowana o masę ciała była 2,4- krotnie większa niż u dorosłych (0,66 wobec 0,27 l/kg), a klirens u dzieci był o około 58% większy niż u dorosłych. Wyniki te wskazują na konieczność stosowania u dzieci większych dawek leku niż u dorosłych.

Niewydolność wątroby: Opisywano wydłużenie okresu półtrwania u pacjentów z marskością wątroby otrzymujących etomidat w skojarzeniu z fentanylem. W tej grupie pacjentów należy rozważyć zmniejszenie szybkości wlewu.

Osoby w podeszłym wieku: Klirens etomidatu u osób w podeszłym wieku (> 65 lat) w porównaniu z osobami młodszymi jest zmniejszony. Początkowe stężenia w osoczu są większe u osób w podeszłym wieku w wyniku mniejszej początkowej objętości dystrybucji. Z tego względu w tej grupie pacjentów konieczne może być zmniejszenie dawki leku.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Wyniki standardowych badań na zwierzętach wskazują na działania szkodliwe wynikające z aktywności farmakologicznej etomidatu, przy narażeniu wielokrotnie przekraczającym maksymalną ekspozycję człowieka. Dlatego wyniki te mają niewielkie znaczenie w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy, woda do wstrzykiwań.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Hypnomidate roztwór do wstrzykiwań nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

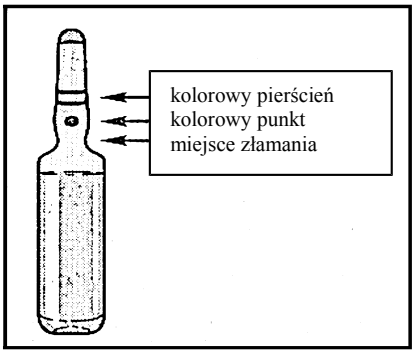
6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

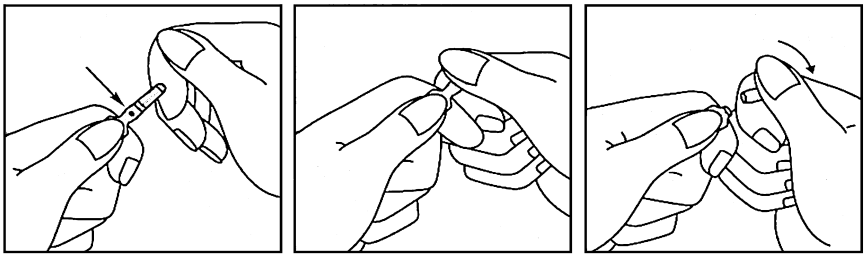
Produkt leczniczy Hypnomidate (2 mg/ml) dostępny jest w ampułkach o pojemności 10 ml w tekturowym pudełku. Jedno opakowanie zawiera 5 ampułek po 10 ml.

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

Ampułki

1. Chwycić ampułkę między kciuk i palec wskazujący pozostawiając wolny koniec ampułki.
2. Drugą ręką chwycić koniec ampułki przykładając palec wskazujący do końca ampułki a kciuk ustawiając na kolorowym punkcie równolegle do kolorowego pierścienia na końcu ampułki.
3. Trzymając kciuk na tym punkcie energicznie złamać koniec ampułki, utrzymując jednocześnie mocno pozostałą część ampułki drugą ręką.





7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1266

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

23.03.1982/ 23.02.2007/ 31.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-03-22