

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA



Hypnomidate[®], 2 mg/mL, rastvor za injekciju

INN: etomidat

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju sadrži 2 mg etomidata.

Jedna ampula sadrži na 10 mL rastvora za injekciju (20 mg etomidata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Hypnomidate je indikovano za uvođenje u opštu anesteziju.

Lek Hypnomidate je indikovano za kratkotrajne, dijagnostičke procedure kada je potreban brz oporavak.

4.2. Doziranje i način primene

Lek je namenjen za intravensku primenu.

Lek Hypnomidate se aplikuje polako, intravenskim putem.

Lek sme primeniti isključivo lekar obučeno za endotrahealnu intubaciju. Oprema za veštačko disanje mora biti dostupna.

Preporučuje se nošenje rukavica prilikom otvaranja ampule. U slučaju bilo kakvog slučajnog kontakta sa kožom zahvaćenu površinu treba isprati vodom. Treba izbegavati upotrebu sapuna, alkohola i drugih sredstava za čišćenje koja mogu izazvati hemijska ili fizička oštećenja na koži.

Odrasli i deca:

Doza leka od 0,3 mg/kg telesne mase, primenjena intravenski pri indukciji anestezije, omogućava san koji traje 4-5 minuta.

Dozu je potrebno prilagoditi individualnom odgovoru svakog pacijenta i kliničkim efektima.

Kod dece mlađe od 15 godina, može biti potrebno da se doza poveća: ponekad je neophodna dodatna doza koja iznosi do 30% preporučene doze za odrasle da bi se postigla ista dubina i trajanje sna kao kod odraslih.

Stariji:

Starijim osobama treba dati dozu od 0,15-0,2 mg/kg telesne mase, koju dalje treba prilagođavati individualnom odgovoru svakog pacijenta i kliničkim efektima (videti odeljak 4.4).

S obzirom na to da lek Hypnomidate ne poseduje analgetsko dejstvo, treba upotrebiti odgovarajući analgetik prilikom intervencija koje izazivaju bolne nadražaje.

Hipnoza se može produžiti dodatnom injekcijom leka Hypnomidate.

Ne sme se premašiti ukupna doza od 30 mL (3 ampule).

Lek Hypnomidate se može razblažiti rastvorom za infuziju natrijum hlorida ili rastvorom za infuziju glukoze, ali nije kompatibilan sa jedinjenjima rastvora za infuziju natrijum laktata (Hartmannov rastvor). Mešanje sa pankuronijum bromidom može dovesti do nastanka blage opalescencije, pa se iz tog razloga ova dva rastvora ne smeju mešati.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Upozorenja: kod pacijenata sa cirozom jetre, ili kod onih pacijenata koji su već primali neuroleptike, opioide ili sedative, dozu etomidata treba smanjiti.

Uvođenje u anesteziju lekom Hypnomidate može biti praćeno blagim i prolaznim padom krvnog pritiska koji nastaje usled pada perifernog vaskularnog otpora. Kod pacijenata koji su u lošem opštem stanju i kod kojih hipotenzija može biti štetna, treba primeniti sledeće mere:

1. Prilikom uvođenja u anesteziju pacijent treba da leži na leđima.
2. Treba obezbediti dobar intravenski pristup kako bi se kontrolisala zapremina cirkulišuće krvi.
3. Lek Hypnomidate treba ubrizgati sporom intravenskom injekcijom (npr. 10 mL u 1 minuti).
4. Treba izbegavati druge lekove za uvođenje u anesteziju koliko god je moguće.

Prilikom korišćenja leka Hypnomidate potrebno je uvek imati dostupnu opremu za reanimaciju za slučaj respiratorne depresije i apnee.

Pojedinačne doze etomidata koje se koriste za uvođenje u anesteziju mogu dovesti do prolazne adrenalne insuficijencije i pada koncentracije kortizola u plazmi (videti odeljak 5.1 „Farmakodinamski podaci”). Ukoliko postoji sumnja da pacijent prolazi kroz stanje ozbiljnog stresa, naročito oni sa adrenokortikalnom disfunkcijom, potrebno je razmotriti primenu egzogenog kortizola.

Lek Hypnomidate treba sa oprezom primenjivati kod teško obolelih pacijenata uključujući i pacijente sa sepsom.

Kao direktna posledica primene etomidata kontinuiranom infuzijom ili u ponovljenim dozama može doći do produžene supresije endogenog kortizola i aldosterona. Upotrebu leka Hypnomidate za održavanje anestezije zato treba izbegavati. U ovakvim situacijama stimulacija nadbubrežne žlezde adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije od pomoći. Ipak, kada se lek Hypnomidate koristi za uvođenje u anesteziju, postoperativni porast kortizola u serumu koji je primećen nakon indukcije tiopentinom, bio je odložen za oko 3-6 sati.

Mogu se javiti spontani pokreti jedne ili više grupa mišića, naročito kada nije data premedikacija. Ovi pokreti su posledica subkortikalne dezinhibicije. Mogu se uglavnom sprečiti intravenskim davanjem malih doza fentanila sa diazepamom, datim 1-2 minuta pre uvođenja u anesteziju lekom Hypnomidate.

Mioklonus i bol na mestu davanja injekcije, uključujući venski bol, zapažen je tokom primene leka Hypnomidate, naročito ukoliko se daje u malu venu. Bol se uglavnom može izbeći intravenskom primenom malih doza odgovarajućeg opioida, npr. fentanila, 1-2 minuta pre indukcije.

Lek Hypnomidate treba oprezno koristiti kod starijih pacijenata pošto postoji mogućnost smanjenja udarnog volumena srca, što je opisano pri dozama većim od preporučenih (videti odeljak 4.2 „Doziranje i način primene”).

Mogu se javiti konvulzije kod pacijenata koji nisu primili premedikaciju.

Mere opreza: injekciju leka Hypnomidate treba davati sporo (npr. 10 mL tokom 30-60 sekundi).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Neuroleptični lekovi, opiodi, sedativi i alkohol mogu da pojačaju hipnotičko dejstvo etomidata. Uvođenje u anesteziju etomidatom može biti udruženo sa blagim i prolaznim smanjenjem periferne rezistencije što može pojačati dejstvo drugih lekova koji snižavaju krvni pritisak.

Lek Hypnomidate je farmakološki kompatibilan sa mišićnim relaksansima, lekovima za premedikaciju i inhalacionim anestheticima u trenutnoj kliničkoj praksi.

Uticaj drugih lekova na etomidat

Primećeno je da istovremena primena etomidata i alfentanila smanjuje poluvreme eliminacije etomidata na otprilike 29 minuta. Potreban je oprez prilikom istovremene primene ova dva leka, jer se koncentracija etomidata može spustiti ispod koncentracije potrebne za hipnotičko dejstvo leka.

Ukupan klirens plazme i volumen distribucije etomidata je smanjen za faktor 2 do 3, bez promene u poluvremenu eliminacije kada se primenjuje sa i.v. fentanilom. Kada se etomidat primenjuje zajedno sa i.v. fentanilom, možda će biti potrebno smanjenje doze.

Uticaj etomidata na druge lekove

Primena etomidata zajedno sa ketaminom ne utiče značajno na koncentraciju ketamina i njegovog glavnog metabolita norketamina u plazmi, niti na njihove farmakokinetičke parametre.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kod životinja nije uočeno primarno embriotoksično ili teratogeno dejstvo prilikom upotrebe etomidata. Bezbednost upotrebe u trudnoći nije ustanovljena kod ljudi. Lek Hypnomidate tokom trudnoće treba primeniti samo ukoliko potencijalna korist opravdava rizik po fetus.

U toku akušerske anestezije etomidat prolazi kroz placentu. Apgar skor novorođenčadi čije su majke primile lek Hypnomidate odgovara onom kod novorođenčadi rođenih nakon primene drugih hipnotika. Prolazni pad nivoa kortizola, u trajanju od oko 6 sati zapažen je kod neonatusa čije su majke primile lek Hypnomidate. Ipak, ove smanjene vrednosti su bile u normalnom rasponu.

Dojenje

Etomidat je nađen u majčinom mleku. Dejstvo etomidata na novorođenčad nije poznato. Dojenje treba prekinuti tokom primene i u periodu od približno 24h nakon primene leka Hypnomidate.

Plodnost

Rezultati ispitivanja razmnožavanja kod životinja su pokazali da lek Hypnomidate u preporučenim dozama nema efekta na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Etomidat ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama. Iako se kod pacijenta može vratiti uobičajena opreznost 30 do 60 minuta nakon buđenja, preporučuje se da pacijenti ne upravljaju vozilom ili rukuju mašinama najmanje 24 časa nakon primene leka Hypnomidate. Odluka o dozvoli upravljanja vozilom i rukovanja mašinama mora biti doneta od strane postanesteziološkog tima.

4.8. Neželjena dejstva

Podaci iz kliničke studije

Bezbednost primene leka Hypnomidate je ispitivana u 812 pacijenata koji su učestvovali u 4 otvorena klinička ispitivanja kada se lek Hypnomidate koristio kao indukcija za opštu anesteziju. Ovi ispitanici su dobili bar jednu dozu leka Hypnomidate i dobijeni podaci su uključeni u ispitivanja. Na osnovu ukupnih podataka o bezbednosti u kliničkim ispitivanjima, najčešće prijavljena neželjena dejstva ($\geq 5\%$) su bila diskinezija (10,3%) i bol u veni (7,6%).

Uključujući prethodno navedena neželjena dejstva, sledeća tabela prikazuje neželjena dejstva koja su prijavljena nakon primene leka Hypnomidate bilo u kliničkim ispitivanjima, ili u postmarketinškom periodu.

Učestalost je prikazana prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka iz kliničkih ispitivanja).

Klasa sistema organa	Neželjena dejstva			
	Kategorija učestalosti			
	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunskog sistema				preosetljivost (kao što je anafilaktički šok, anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija)
Endokrini poremećaji	smanjenje kortizola			adrenalna insuficijencija
Poremećaji nervnog sistema	diskinezija	mioklonus	hipertenzija, nevoljne mišićne kontrakcije, nistagmus	konvulzije (uključujući <i>grand mal</i> konvulzije)
Kardiološki poremećaji			bradikardija, ekstrasistole, ventrikularne ekstrasistole	srčani zastoj, kompletni atrioventrikularni blok
Vaskularni poremećaji		bol u veni, hipotenzija	flebitis, hipertenzija	šok, tromboflebitis (uključujući superficijalni tromboflebitis i duboku vensku

				trombozu)
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		apnea, hiperventilacija, stridor	hipoventilacija, štucanje, kašalj	respiratorna depresija, bronhospazam (uključujući fatalni ishod)
Gastrointestinalni poremećaji		povraćanje, mučnina	salivaciona hipersekrecija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	eritem	<i>Stevens-Johnson</i> sindrom, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			rigidnost mišića	trizmus
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			bol na mestu primene	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			komplikacije anestezije, produžen oporavak od anestezije, neadekvatna analgezija, proceduralna nauzeja	

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Predoziranje etomidatom dovodi do produžene anestezije sa mogućnošću javljanja respiratorne depresije pa čak i respiratornog aresta, kada je mehanička ventilacija obavezna. Zapažena je i hipotenzija. Predoziranje može da smanji kortikalnu sekreciju. Ovo može biti povezano sa dezorijentacijom i usporenim buđenjem.

Terapija

Preporučuju se suportivne mere i opservacija. Dodatno, može biti neophodno primeniti 50-100 mg hidrokortizona (ne ACTH) zbog depresije sekrecije kortizola.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anestetici; ostali opšti anestetici

ATC šifra: N01AX07

Etomidat je hipnotik kratkog dejstva za intravensku primenu u anesteziji, brzo se inaktivira enzimskim metabolizmom, tako da ne dovodi do efekta mamurluka. Ne oslobađa histamin i nema uticaja na funkciju jetre. *In vitro* ispitivanja su pokazala da etomidat inhibira mikrozomalne enzime. Ograničena *in vivo* ispitivanja pokazala su samo minimalnu inhibiciju na metabolizam jetre.

Adrenalna supresija

Etomidat, primenjen za uvođenje u anesteziju, snižava koncentraciju kortizola i aldosterona u plazmi. Supresija lučenja traje 6-8 sati, a njihove koncentracije se normalizuju nakon 24 sata. Etomidat specifično i reverzibilno inhibira 11-beta-hidroksilaciju u toku sinteze hormona kore nadbubrežne žlezde.

5.2. Farmakokinetički podaci

Osobine u plazmi:

Nakon intravenske primene, vremenski ciklus etomidata u plazmi se može opisati pomoću trodelnog modela, koji obuhvata procese distribucije, metabolizma i eliminacije. Plazma koncentracije se smanjuju brzo tokom 30-ak minuta, a nakon toga još sporije: moguća je detekcija tragova i nakon 6 sati. Metaboliti, uglavnom nastali hidrolizom, izlučuju se sporije.

Distribucija

Približno 76,5% etomidata se vezuje za proteine plazme. Brzo se distribuira iz plazme u mozak i druga tkiva. Volumen distribucije iznosi oko 4,5 L/kg.

Metabolizam i eliminacija

Etomidat se metaboliše se u jetri. Posle 24 sata, 75% primenjene doze etomidata se eliminiše urinom, uglavnom u obliku metabolita. Samo 2% etomidata se izlučuje urinom nepromenjeno. Terminalno poluvreme eliminacije iznosi 3 do 5 sati i odražava sporu raspodelu etomidata u perifernim tkivima.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U jednoj studiji u kojoj je ispitivan fertilitet, pokazano je da nema efekata na fertilitet niti na parametre trudnoće, kao i da nema znakova embriotoksičnosti ili teratogenosti. U standardnim studijama o embriotoksičnosti i teratogenosti, zabeležen je izvestan stepen mortaliteta i to u grupama koje su primale veće doze (5 mg/kg), međutim, embriotoksični i teratogeni efekti nisu dokazani na testiranom materijalu. Primena etomidata u toku peri i postnatalnog perioda, u grupi koja je dobijala više doze (5 mg/kg), ukazala je na izvesan dozno zavisian mortalitet i pojavu toksičnosti kod majke i, u vezi sa tim, umereno smanjenje preživljavanja potomstva. Nije bilo neželjenih dejstava u vezi sa trajanjem trudnoće, brojem mladunčadi iz jedne trudnoće, telesnom masom na rođenju, ili povećanjem telesne mase, a nisu zapaženi ni defekti kod potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u rastvoru za injekcije su:

- propilenglikol
- voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Mešanje sa pankuronijum bromidom može dovesti do nastanka blage opalescencije, pa se iz tog razloga ova dva rastvora ne bi smela mešati.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna ampula od stakla (tip I hidrolitičke otpornosti). od 10 mL
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi kartonski uložak sa 5 ampula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT, Beograd, Novi Beograd, Omladinskih brigada 88b

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 515-01-02078-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 03.12.1997.

Datum obnove dozvole: 15.03.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2019.