

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Etomidat-®Lipuro 2 mg/ml Emulsion zur Injektion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle (= 10 ml) der Emulsion enthält 20 mg Etomidat

Sonstige Bestandteile

1 Ampulle (= 10 ml) der Emulsion enthält 1,0 g Sojaöl

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Emulsion zur Injektion
Milchig-weiße Öl-in-Wasser-Emulsion

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Einleitung einer Allgemeinanästhesie

Hinweis:

Zur Kurznaarkose nur in Verbindung mit einem Analgetikum verwenden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Empfindlichkeit und der klinischen Wirkung.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Erwachsene und Kinder

Im Allgemeinen liegt die zum sicheren Einschlafen benötigte Dosis zwischen 0,15 und 0,3 mg Etomidat/kg Körpergewicht, entsprechend 0,075–0,15 ml Etomidat-Lipuro/kg Körpergewicht. Falls bei Kindern mit dieser Dosis keine ausreichende Schlafiefe zu erzielen ist, kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung die Dosis um bis zu 30 % erhöht werden, d. h. auf bis zu 0,4 mg Etomidat/kg Körpergewicht.

Ältere Patienten

erhalten als Einzeldosis 0,15–0,2 mg Etomidat/kg Körpergewicht, entsprechend 0,075–0,1 ml Etomidat-Lipuro/kg Körpergewicht. Es ist auch bei diesen Altersgruppen nach Wirkung zu dosieren.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und bei vorangegangener Prämedikation mit Neuroleptika, Opioiden oder Sedativa muss die Dosis verringert werden.

Bei Patienten mit manifestem Anfallsleiden oder erhöhter Krampfbereitschaft ist Etomidat-Lipuro rasch, d. h. in wenigen Sekunden, zu injizieren, um eine zu langsame Permeation ins Gehirn zu vermeiden. Die gute biologische Verfügbarkeit und die rasche Verteilung im Gehirn verhindert eine Aktivierung der Anfälle.

Im besonderen Fall einer Narkose zum Unterbrechen eines *Status epilepticus* oder von unmittelbar aufeinanderfolgenden epileptischen Anfällen ist eine ausreichende Dosis von Etomidat (0,3 mg/kg Körpergewicht, entsprechend 0,15 ml Etomidat-Lipuro/kg Körpergewicht) rasch, d. h. in 10 Sekunden, zu injizieren. Bei Bedarf ist diese Dosis mehrmals zu wiederholen.

Art und Dauer der Anwendung

Etomidat-Lipuro wird ausschließlich intravenös und im Allgemeinen langsam (Einzeldosis in etwa 30 s), gegebenenfalls in fraktionierten Gaben, injiziert.

Intraarterielle Injektionen müssen vermieden werden, da die Gefahr von Nekrosen besteht.

Paravenöse Injektionen verursachen heftige Schmerzen.

Vor der Anwendung von Etomidat-Lipuro sollte eine Prämedikation zur Verhinderung möglicher Myokloni erfolgen. Empfohlen wird die Anwendung eines Benzodiazepins, z. B. Diazepam-Lipuro, das entweder intramuskulär 1 Stunde oder intravenös 10 Minuten vor Anwendung von Etomidat-Lipuro zu applizieren ist.

Etomidat hat keine analgesierende Wirkung. Beim Einsatz als Kurzzeit-Hypnotikum hat somit eine Prämedikation bzw. eine gleichzeitige Anwendung eines starken Analgetikums, z. B. Fentanyl, zu erfolgen, wobei auf Abschnitt 6.2 („Inkompatibilitäten“) zu achten ist.

Zur besonderen Beachtung:

Etomidat-Lipuro darf nur von einem Arzt angewendet werden, der die endotracheale Intubation beherrscht und wenn die Möglichkeit zur künstlichen Beatmung besteht.

Weitere Hinweise zur Anwendung: Siehe Abschnitt 6.6

4.3 Gegenanzeigen

Etomidat-Lipuro darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Etomidat, Sojabohnenöl oder einen der sonstigen Bestandteile.

Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten sind von der Behandlung mit Etomidat-Lipuro auszuschließen. Ausnahmen sind Behandlungen bei zwingender Indikation unter stationären Bedingungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Etomidat entfaltet im Tierexperiment ein porphyrogenes Potential und sollte an Patienten mit genetisch gestörter Haem-Biosynthese erst nach strenger Indikationsstellung verabreicht werden.

Insbesondere bei Anwendung höherer Dosen und in Kombination mit zentral dämpfenden Arzneimitteln kann es gelegentlich zu kurzfristigen Apnoen kommen.

Bei längerer kontinuierlicher Anwendung besteht die Gefahr einer vorübergehenden Nebennierenrindeninsuffizienz.

Bei Patienten mit eingeschränkter Funktion der Nebennierenrinde und während lang dauernder Eingriffe kann eine prophylaktische Cortisolgabe, z. B. 50–100 mg Hydrocortison, erforderlich sein.

Sojabohnenöl kann in seltenen Fällen schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Die hypnotische Wirkung von Etomidat wird durch Neuroleptika, Opioiden oder die Einnahme von Sedativa einschließlich Alkohol verstärkt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft soll Etomidat nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation eingesetzt werden, da über die Sicherheit einer Anwendung bei Schwangeren keine Erfahrungen vorliegen.

Stillzeit

Etomidat tritt in die Muttermilch über. Wenn eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich wird, sollte das Stillen erst nach 24 Stunden wieder aufgenommen und die Milch in der Zwischenzeit verworfen werden (siehe auch 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch von Etomidat ist die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zur Bedienung von Maschinen für mindestens 24 Stunden nicht gegeben.

4.8 Nebenwirkungen

Wie die meisten Allgemeinanästhetika beeinflusst Etomidat die Atem- und Herz-Kreislaufunktionen. Wie einige andere Allgemeinanästhetika kann Etomidat auch unwillkürliche Muskelbewegungen hervorrufen. Daneben beeinflusst Etomidat die Funktion der Nebennierenrinde.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

nicht bekannt: auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Im Einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen bei der Anwendung von Etomidat beobachtet:

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen, vereinzelt Bronchospasmus und anaphylaktoide Reaktionen.

Schwere allergische Reaktionen auf Sojabohnenöl.

Nach Etomidatgabe wurde Freisetzung von Histamin beobachtet.

Endokrine Erkrankungen

Sehr häufig:

Etomidat hemmt die Steroidsynthese in der Nebennierenrinde. Bei einmaliger Applikation ist die Reaktionsfähigkeit der Nebennierenrinde auf Stressoren für 4–6 Stunden stark herabgesetzt.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

Nach einmaliger Etomidatapplikation treten insbesondere bei nicht prämedizierten Patienten unwillkürliche Muskelbewegungen (myocloni) auf, siehe 5.1. Diese können durch Prämedikation mit Opioiden oder Benzodiazepinen verhindert werden.

Sehr selten:

Tonisch-klonische Krämpfe

Herzerkrankungen

Selten:

Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen

Häufig:

Leichter vorübergehender Blutdruckabfall infolge einer Verminderung der peripheren Gefäßwiderstandes.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig:

Atemdepression und Apnoe insbesondere nach höheren Etomidatdosen und bei Kombination mit zentral dämpfenden Arzneimitteln.

Selten:

Husten, Laryngospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Übelkeit oder Erbrechen können auftreten, die in jedoch erster Linie durch die Begleitmedikation mit einem Opioid bedingt sind.

Selten:

Schluckauf

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Lokale Schmerzen während der Injektion, die jedoch meist leichter Natur sind und hauptsächlich auftreten, wenn das Mittel unverdünnt und ohne vorherige Gabe von Fentanyl in kleine Venen injiziert wird. Um das Risiko lokaler Schmerzen so weit wie möglich auszuschalten, sollten größere Venen zur Injektion gewählt werden.

Gelegentlich:

Schüttelfrost

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung kann es insbesondere in Kombination mit Inhalationsanästhetika zu einem längerdauernden Schlaf und kurzfristigen Apnoen kommen. Bei der Anwendung von Etomidat-Lipuro ist die bei Narkosen übliche apparative und medikamentöse Ausrüstung bereitzustellen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmako-therapeutische Gruppe:

Andere Allgemeinanästhetika,
ATC code: N01A X07

Die Latenzzeit von Etomidat-Lipuro im EEG beträgt 36 Sekunden, der Beginn des Wirkmaximums wird nach 46 Sekunden erreicht.

Der Wirkungseintritt erfolgt sehr schnell, die hypnotische Wirkungsdauer ist infolge Umverteilung und Abbau kurz. Eine Einmaldosis von 0,3 mg/kg Körpergewicht (KG) führt innerhalb von 10 s zur Bewusstlosigkeit und Anästhesie (3–5 min.).

Etomidat hemmt die Funktion der Nebennierenrinde. Es hemmt die zelluläre Cortisol-synthese durch eine reversible Blockade des Enzyms 11- β hydroxylase. Die Unterdrückung der Cortisol-synthese lässt sich durch ACTH nicht aufheben und hält nach einmaliger Applikation von 0,3 mg Etomidat/kg KG bis zu 6 Stunden an. Die Hemmung der Cortisol-synthese ist reversibel und abhängig von der Etomidatkonzentration im Plasma. Plasmakonzentration von unter 50 Nanomol/l haben keine oder nahezu keine hemmende Wirkung. Derartige Konzentrationen stellen sich ca. 4 Stunden nach einmaliger Etomidatgabe ein.

Die unwillkürlichen Muskelbewegungen nach Etomidatgabe entsprechen einer physiologischen Enthemmung von Erregungen im Diencephalon, wie sie auch während des normalen Schlafes auftreten.

Über antikonvulsive Eigenschaften und eine Schutzwirkung des Etomidats auf Hirnzellen gegen hypoxische Schädigung wird in der Literatur berichtet.

Etomidat hat keine analgetische Wirkung. Daher ist die gleichzeitige Gabe eines Analgetikums bei allen operativen Eingriffen erforderlich.

Etomidat-Lipuro ist eine galenische Zubereitung, in der das fettlösliche Etomidat in einer Emulsion aus Sojabohnenöl, Mittelkettigen Triglyceriden und Eilecithin, ohne Verwendung eines Lösungsvermittlers vorliegt. Diese Emulsion findet seit Jahren Anwendung in der parenteralen Ernährung und ist gut verträglich.

Mit Etomidat-Lipuro konnten die lokalen Nebenwirkungen, die unter der wässrigen Formulierung beobachtet werden, statistisch signifikant unterdrückt werden ($p < 0,00001$).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Halbwertszeit der Fettpartikel kurz ist. Nach der Injektion trennt sich Etomidat rasch von den Ölparkeln, was sich in Plasmaspiegeln äußert, die mit denen der wässrigen Formulierung vergleichbar sind. Das Verschwinden der Emulsion beeinflusst die Halbwertszeit von Etomidat nicht.

Etomidat-Lipuro führt, verglichen mit einer wässrigen Formulierung, zu vergleichbaren Halbwertszeiten, Anflutungszeiten und Wirk-

zeiten. Statistisch abgesicherte Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

Die Plasmaproteinbindung von Etomidat (vornehmlich an Albumin) wurde mit 76,5 % bestimmt; sie sinkt bei Nierenfunktionsstörungen oder chronischem Leberschaden.

Eine Kumulation wurde nicht beobachtet.

Das totale scheinbare Verteilungsvolumen von $4,6 \pm 2,2$ l/kg ist sehr groß und lässt auf beachtliche Gewebeaufnahme schließen; das Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment mit $24,2 \pm 4,2$ l bzw. $21,2 \pm 2,8$ l bzw. $23,2 \pm 11,4$ l übersteigt deutlich den intravasalen Plasmaanteil, d. h. zum zentralen Kompartiment zählen zusätzlich auch Organe, die von einem großen Prozentsatz des Herzminutenvolumens durchströmt werden (z. B. Leber, Gehirn). Die Rückverteilung vom tiefen ins zentrale Kompartiment ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Elimination.

Der Verlauf der Plasmakonzentrationszeit-Kurven zeigt 3 Phasen, die sich einem offenen 3-Kompartiment-Modell anpassen lassen:

Durch eine schnelle Verteilung aus dem zentralen Kompartiment in ein peripheres und ein tieferes peripheres Kompartiment sowie eine hohe Eliminationsrate fällt nach Einmalgabe die Plasmakonzentration initial rasch ab (initiale Halbwertszeit 1,3 bis 4,5 min.). Durch das große Verteilungsvolumen ist trotz der hohen hepatischen Extraktion die Eliminationshalbwertszeit relativ lang (terminale Eliminationshalbwertszeit 2,4–5 h).

Die lipophilen Eigenschaften erleichtern eine schnelle Passage durch die Blut-Hirn-Schranke. In der Cerebrospinalflüssigkeit entspricht die Konzentration annähernd der freien, nicht gebundenen Konzentration an Etomidat im Plasma (25 ± 3 %).

Primärer Schritt der Biotransformation ist die Hydrolyse des Ethylesters in der Leber. Daneben tritt zu einem kleinen Anteil oxidative N-Dealkylierung ein. Alle gefundenen Metabolite sind pharmakologisch inaktiv.

Nach i. v. Verabreichung von 15 mg Etomidat-Base (radioaktiv markiert) erscheinen nach 24 h ca. 75 % der Gesamtradioaktivität im Harn. Etwa 50 % der Dosis tauchen in den ersten 4 h nach Injektion auf. Durch Extrapolation lässt sich abschätzen, dass nach ausreichend langer Periode ca. 87 % im Urin ausgeschieden werden, d. h. andere Ausscheidungswege sind von untergeordneter Bedeutung. Hauptmetabolit im Urin ist das Hydrolyseprodukt von Etomidat, nämlich die R-(+)-1-(α -methylbenzyl)-5-imidazolcarbonsäure, die zum Teil auch glukuronidiert vorliegt und insgesamt ca. 80 % der Radioaktivität im Urin ausmacht; dabei entfallen 55–59 % auf die Säure und 21–24 % auf ihr Glukuronid.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

LD₅₀-Werte sind sowohl von Etomidat in Lösung als auch von Etomidat-Lipuro bekannt:

Siehe Tabelle auf Seite 3

Spezies	LD ₅₀ (mg/kg KG)		ED ₅₀ (mg/kg KG)		Anwen- dungsbreite	
	L	E	L	E	L	E
Maus	29,5	37,0	1,0	29	37	
Ratte	18,5	16,8	0,6	31	28	
Meer- schwein- chen	7,1	–	0,1	50	–	
Kaninchen	11,9	–	0,5	24	–	
Hund	7,6	–	0,5	16	–	

Legende:

L = Lösung; E = Etomidat-Lipuro;

Anwendungsbreite = LD₅₀/ED₅₀

Subchronische Toxizität

EKG, Blutdruck, hämatologische und biochemische Analysen, Urinuntersuchung und Histopathologie ergaben nach täglicher Injektion von Etomidat über einen Zeitraum von 3 Wochen bei Ratten (Höchstosis 5,0 mg/kg KG) und über 2 Wochen bei Hunden (Höchstosis 1,50 mg/kg KG) keine medikamentenbedingten Nebenwirkungen.

Reproduktionstoxikologie

Etomidat zeigte in Studien an Ratten und Kaninchen, in denen Dosen bis zu 5 bzw. 4,5 mg/kg KG und Tag während der Organogeneseperiode verabreicht wurden, keine teratogenen oder anderen embryotoxischen Effekte. Untersuchungen zur Anwendung während der Fetalentwicklung liegen nicht vor. Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren beschränken sich auf den Zeitpunkt der Geburt. Bei einer geburtshilflichen Anästhesie tritt Etomidat durch die Plazenta über. Die Apgar-Werte der Neugeborenen sind vergleichbar mit denen nach Anwendung anderer Hypnotika. Über das Ausmaß und die klinischen Auswirkungen einer Steroidsynthesehemmung in der kindlichen Nebennierenrinde ist nichts bekannt.

Mutagenität/Kanzerogenität

Etomidat wurde nicht bezüglich möglicher mutagener Wirkungen geprüft. Eine derartige Wirkung kann prinzipiell nicht ausgeschlossen werden.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität am Tier liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sojabohnenöl,
Mittelkettige Triglyceride,
Glycerol,
Eilecithin,
Natriumoleat,
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Etomidat-Lipuro darf ohne vorausgehende Kompatibilitätsprüfung nicht mit anderen Injektionslösungen gemischt werden.

Ferner darf Etomidat-Lipuro nicht gleichzeitig mit anderen Injektionslösungen verabreicht werden, sofern die Kompatibilität nicht erwiesen ist. Gleichzeitig anzuwendende Medikamente müssen daher entweder direkt hintereinander über denselben

oder über getrennte venöse Zugänge gegeben werden.

In den Schlauch einer vorübergehend unterbrochenen Infusion isotoner Natriumchlorid-Lösung kann Etomidat-Lipuro injiziert werden.

6.3 Haltbarkeit

- im ungeöffneten Originalbehältnis:
2 Jahre
- des Arzneimittels nach Anbruch des Behältnisses:
Entfällt, siehe Abschnitt 6.6
- nach Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung:
Entfällt, siehe Abschnitte 6.2, 6.6

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern!

Nicht einfrieren.

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus farblosem Glas der Glasart I (Ph.Eur.),
lieferbar in Packungen zu 10 Ampullen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweise zur Handhabung

Etomidat-Lipuro enthält kein Konservierungsmittel. Die Emulsion muss unmittelbar nach Öffnen der Ampulle unter sterilen Kautelen aufgezoogen und injiziert werden, da Fettemulsionen das Wachstum von Mikroorganismen begünstigen.

Nach Anwendung verbleibende Restmengen müssen verworfen werden.

Die Ampullen sind vor Gebrauch zu schütteln!

Nicht zu verwenden, wenn die Emulsion verfärbt oder nach Schütteln nicht homogen ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen

Postanschrift:
34209 Melsungen

Tel.-Nr.: 05661-71-0
Fax-Nr.: 05661-71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

23106.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30. Juli 1991/17. Mai 2002

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt