

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hypnomidate 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Etomidat

Jede 10-ml-Ampulle enthält 20 mg Etomidat (2 mg/ml).

Dieses Arzneimittel enthält 362,6 mg Propylenglycol in 1 ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Sterile, klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hypnomidate ist indiziert zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie und zur Kurznarkose bei Erwachsenen und Kindern von 5 Jahren und älter in Verbindung mit einem Analgetikum.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Bei der Anwendung von Hypnomidate müssen, wie bei jeder anderen intravenösen Narkose, die notwendigen apparativen und medikamentösen Maßnahmen für eventuelle Narkosezwischenfälle (Atemdepression, mögliche Apnoe) einsatzbereit zur Verfügung stehen.

Der Patient muss nach dem Erwachen aus der Narkose unter Aufsicht bleiben.

Dosierung

Erwachsene

Die effektive hypnotische Dosis von Hypnomidate liegt zwischen 0,2 mg/kg KG und 0,30 mg/kg KG (entspricht 0,1–0,15 ml Hypnomidate/kg KG).

Beim Erwachsenen führt die Verabreichung von 1 Ampulle in der Regel zu einer Schlafdauer von 4–5 Minuten. Die Dosis kann an das Körpergewicht angepasst und die Schlafdauer kann durch zusätzliche Gaben verlängert werden.

Die Gesamtdosis von 60 mg (3 Ampullen) sollte nicht überschritten werden. Die Dosis soll für jeden Patienten nach individuellem Ansprechen und den klinischen Effekten angepasst werden.

Es ist darauf zu achten, dass Hypnomidate nicht intraarteriell injiziert wird.

Da Hypnomidate keine analgetische Wirkung besitzt, wird empfohlen, 1–2 Minuten vor einer Hypnomidate-Injektion ein geeignetes Opioid (z. B. Fentanyl i. v.) zu verabreichen.

Besondere Patientengruppen:

Patienten mit Epilepsie

Bei Patienten mit manifestem Anfallsleiden oder erhöhter Krampfbereitschaft ist Etomidat rasch, d. h. in wenigen Sekunden, zu

injizieren, um eine langsame Permeation ins Gehirn zu vermeiden. Die gute biologische Verfügbarkeit und die rasche Verteilung im Gehirn verhindern eine Aktivierung der Anfälle.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte eine Dosis von 0,15–0,2 mg/kg KG (entspricht 0,075–0,1 ml/kg) gegeben werden; je nach Wirkung soll die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Eine Dosis von 0,3 mg/kg (entspricht 0,15 ml/kg) Körpergewicht, intravenös bei Narkoseeinleitung verabreicht, führt zu einem Schlaf von 4 bis 5 Minuten. Die Dosierung sollte dem individuellen Ansprechen des Patienten und den klinischen Wirkungen angepasst werden.

Bei Kindern unter 15 Jahren kann eine Dosiserhöhung notwendig sein: eine zusätzliche Gabe von bis zu 30 % der Normaldosis für Erwachsene ist manchmal notwendig, um die gleiche Schlauftiefe und -dauer wie bei Erwachsenen zu erreichen (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund des Propylenglycol-Gehaltes ist dieses Arzneimittel für Kinder unter 5 Jahren nicht geeignet. Die Anwendung von Etomidat bei Kindern unter 5 Jahren ist nur gerechtfertigt, wenn der potenzielle Nutzen die mit der Anwendung von Etomidat verbundenen Risiken überwiegt.

Dosierung Nieren- und Leberkranker:

Bei Niereninsuffizienz ist keine Adaptation der Anwendung von Hypnomidate notwendig. Leberschäden können zu einer verlängerten Halbwertszeit führen, haben aber keinen Einfluss auf die Narkosedauer, da diese nur von der Verteilung ins Gehirn abhängt. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit, nicht aber mit einer verlängerten Narkosedauer zu rechnen. Eine Reduktion der Infusionsgeschwindigkeit ist bei diesen Patienten in Betracht zu ziehen (siehe auch die Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Hypnomidate soll langsam und ausschließlich i. v. injiziert werden (Einzeldosis in etwa 30 Sekunden), gegebenenfalls in fraktionierten Gaben. Eine intraarterielle Injektion von Hypnomidate ist aufgrund der Gefahr von Nekrosen unbedingt zu vermeiden. Eine paravenöse Applikation verursacht heftige Schmerzen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypnomidate darf nur intravenös verabreicht werden.

Hypnomidate ist wegen fehlender analgetischer Wirkung nicht als Monoanästhetikum – z. B. bei kurzdauernden Eingriffen – anwendbar. In diesen Fällen wird immer eine analgetische Prämedikation bzw. ein Zusatz von stark wirksamen Analgetika empfohlen.

Bei Patienten, bei denen eine Hypotonie vermieden werden muss, darf Hypnomidate nur mit Vorsicht angewendet werden.

Eine einzelne Induktionsdosis Etomidat kann zu vorübergehender Nebenniereninsuffizienz und einem verminderten Serum-Cortisolspiegel führen (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit bekannter relativer (Stresssituation) und absoluter Nebennierenrindeninsuffizienz und bei sehr langen chirurgischen Eingriffen sollte eine einmalige prophylaktische Corticoids substitution erwogen werden. Auf mögliche Nebenwirkungen einer einmaligen Corticoids substitution wird hingewiesen.

Etomidat muss bei kritisch kranken Patienten, einschließlich Patienten mit Sepsis, mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Dies gilt auch für Patienten mit vorbestehender Nebennierenrindeninsuffizienz.

Wenn Etomidat als kontinuierliche Infusion oder wiederholt verabreicht wird, kann als direkte Folge eine prolongierte Suppression des endogenen Cortisols und Aldosterons auftreten. Daher sollte diese Art der Applikation vermieden werden.

In derartigen Situationen ist eine Stimulation der Nebennieren mit dem adrenocorticotropen Hormon (ACTH) nicht sinnvoll.

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

In einer oder mehreren Muskelgruppen kann es insbesondere bei nicht prämedizierten Patienten zu Myoklonien kommen. Diese Bewegungen sind als Enthemmung physiologischer dienzephaler Erregungsabläufe zu erklären. Sie lassen sich durch die intravenöse Gabe kleiner Dosen von Fentanyl mit Diazepam 1–2 Minuten vor der Narkoseeinleitung mit Hypnomidate weitgehend vermeiden.

Während der Applikation von Hypnomidate werden insbesondere bei Injektion in eine kleine Vene Myoklonus und Schmerzen, einschließlich Venenschmerz, bei der Injektion beobachtet. Häufig kommt es zu einer Thrombophlebitis. Venenschmerz kann durch Prämedikation mittels intravenöser Gabe einer geringen Dosis geeigneter Opiode wie z. B. Fentanyl 1–2 Minuten vor der Narkoseeinleitung weitgehend vermieden werden.

Hypnomidate sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit einer Abnahme des Herzminutenvolumens besteht, die unter einer höheren als der empfohlenen Dosierung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.2 – *Ältere Patienten*).

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den

Hypnomidate 2 mg/ml Injektionslösung

Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Hypnomidate kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Opiode, Sedativa, Alkohol und Neuroleptika können die hypnotische Wirkung von Etomidat verstärken. Gelegentlich kann es zu kurzfristigen Apnoen kommen.

Die Narkoseeinleitung mit Etomidat kann von einem leichten und vorübergehenden Blutdruckabfall infolge einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes begleitet sein, was die Wirkung anderer potentiell blutdrucksenkender Arzneimittel verstärken kann.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Etomidat

Wenn Etomidat mit Alfentanil zusammen verabreicht werden, ist Vorsicht geboten, da die Konzentration von Etomidat unter die hypnotische Schwelle sinken kann.

Die Gesamt-Plasma-Clearance und das Distributionsvolumen von Etomidat sinkt bei Verabreichung mit intravenösem (i. v.) Fentanyl um einen Faktor von 2 auf 3 ohne Veränderung der Halbwertszeit. Bei Verabreichung von Etomidat in Kombination mit Fentanyl i. v. kann daher eine Dosisreduktion von Etomidat erforderlich sein.

Wirkung von Etomidat auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Gabe von Etomidat und Ketamin scheint keinen signifikanten Einfluss auf die Plasmakonzentrationen oder die pharmakokinetischen Parameter von Ketamin oder seinem Hauptmetaboliten Norketamin zu haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Hinweise auf ein teratogenes Risiko durch Etomidat beim Menschen liegen nicht vor.

Hypnomidate sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen die Risiken für den Fötus überwiegt.

Bei einer geburtshilflichen Anästhesie tritt Etomidat in die Plazenta über.

Die Apgar-Werte der Neugeborenen sind vergleichbar mit denen nach Anwendung anderer Hypnotika. Ein vorübergehender, etwa sechs Stunden anhaltender Abfall der Plasma-Cortisolspiegel beim Neugeborenen wurde beobachtet, nachdem die Mutter Hypnomidate erhalten hatte, wobei die erniedrigten Plasmaspiegel im Normbereich blieben.

Stillzeit

Etomidat wurde in der Muttermilch nachgewiesen. Die Auswirkung von Etomidat auf Neugeborene ist unbekannt. Während der Behandlung sollte das Stillen unterbrochen und erst ca. 24 Stunden nach der Behandlung mit Hypnomidate wiederaufgenommen werden.

Fertilität

In einer tierexperimentellen Reproduktionsstudie hatte Hypnomidate in den empfohlenen Dosierungen keine Auswirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Etomidat hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Auch wenn sich ein Patient 30–60 Minuten nach dem Aufwachen wieder wach fühlt, darf der Patient nach einer Narkose mit diesem Arzneimittel mindestens 24 Stunden nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder eine Maschine bedienen. Die Rückkehr zum normalen Wachheitszustand kann aufgrund der Operationslänge, der verabreichten Gesamtdosis von Etomidat und der Begleitmedikation

variieren. Daher liegt die Entscheidung über eine Erlaubnis zum Autofahren oder Bedienen von Maschinen im Ermessen des betreuenden Ärzteteams. Der Patient sollte sich gegebenenfalls nur in Begleitung nach Hause begeben und keinen Alkohol zu sich nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Hypnomidate wurde bei 812 Studienteilnehmern in 4 offenen klinischen Studien zur Einleitung einer Allgemeinanästhesie untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten mindestens eine Dosis Hypnomidate und lieferten Sicherheitsdaten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Auf Grundlage der gepoolten Sicherheitsdaten aus den klinischen Studien waren die am häufigsten (Inzidenz $\geq 5\%$) berichteten Nebenwirkungen (mit einer Inzidenz in %): Dyskinesie (10,3%) und Venenschmerz (7,6%).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Hypnomidate berichteten Nebenwirkungen, einschließlich der oben angeführten Nebenwirkungen und der Erfahrung nach Markteinführung, sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig: $\geq 1/10$
- Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
- Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
- Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
- Sehr selten: $< 1/10.000$
- Nicht bekannt: (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nachstehend findet sich eine Auflistung der in klinischen Studien und nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen.

Siehe Tabelle

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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen (wie anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion)
Endokrine Erkrankungen	verminderter Cortisolspiegel			Nebenniereninsuffizienz
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie	Myoklonus	(Hypertonus) gesteigerte Muskelspannung, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Nystagmus	Krampfanfälle (einschließlich Grand-Mal-Anfall)
Herzkrankungen			Bradykardie, Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen	Herzstillstand, kompletter atrioventrikulärer Block

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkungen			
	Häufigkeit			
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Sehr selten
Gefäßkrankungen		Venenschmerz, Hypotonie	Phlebitis, Hypertonie	Schock, Thrombophlebitis (einschließlich oberflächlicher Thrombophlebitis und tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Apnoe, Hyperventilation, Stridor	Hypoventilation, Singultus, Husten	Atemdepression, Bronchospasmus (einschließlich tödlich verlaufender Fälle)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen, Übelkeit	Hypersalivation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag (Rash)	Erythem	Stevens-Johnson-Syndrom, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelrigidität	Trismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schmerzen an der Injektionsstelle	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Anästhesie- Komplikation, verzögerte Erholung von der Anästhesie, inadäquate Analgesie, verfahrensbedingte Übelkeit	

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen.

In Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee-3,
53175 Bonn,
Website: <http://www.bfarm.de>.

In Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Bei Überdosierung von Etomidat als Bolusgabe wird der Schlaf vertieft, und es können Hypotension, eine verminderte Cortisolsekretion, Atemdepression und Atemstillstand eintreten. Wenn ein Atemstillstand eintritt, ist eine entsprechende Beatmung erforderlich.

Desorientiertheit und verzögertes Aufwachen können ebenfalls auftreten.

Behandlung

Zusätzlich zu unterstützenden Maßnahmen wie Beatmung könnte die Gabe von Hydrocortison (nicht adrenocorticotropes Hormon [ACTH]) erforderlich sein. Allgemeine unterstützende Maßnahmen und genaue Beobachtung werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Allgemeinanästhetika ATC-Code: N01AX07

Etomidat ist ein stark wirksames barbituratfreies i. v. Kurzzeit-Hypnotikum ohne analgetische Eigenschaften, ein Imidazolderivat, das chemisch nicht mit anderen i. v. Hypnotika verwandt ist. Eine Erwachsenen-Dosis von 0,2–0,3 mg/kg Körpergewicht (entspricht etwa einer 10 ml Ampulle) führt innerhalb von 10 Sekunden zum Einschlafen und bewirkt eine Schlafdauer von ca. 5 Minuten (bei mit Sedativa prämedizierten Patienten im Allgemeinen länger). Die Narkosedauer lässt sich durch Nachinjektion verlängern (siehe Abschnitt 4.4 ‚Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung‘ bzgl. Cortisol-Suppression).

Hypnomidate hat antikonvulsive Eigenschaften und schützt das Hirngewebe vor hypoxischen Zellschäden. Hypnomidate hat keine analgetische Wirkung, was seine Verwendung als Mono- Anästhetikum ausschließt.

Hypnomidate wird rasch, vor allem in der Leber, hydrolysiert. Daher geht die Erholung rasch vor sich, Begleiterscheinungen wie Schläfrigkeit und Benommenheit treten selten auf. Hypnomidate zeigt eine nur geringe Beeinflussung der Herz-Kreislauffunktion und bewirkt keine Histaminfreisetzung und keine Beeinträchtigung der Leberfunktion.

Nebennierensuppression

Etomidat führt, wenn es zur Narkoseeinleitung verwendet wird, zu einer Abnahme der

Cortisol- und Aldosteronplasmakonzentrationen, die für 6 bis 8 Stunden erniedrigt bleiben. Die Konzentrationen kehren im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden zum Ausgangswert zurück. Etomidat scheint ein spezifischer und reversibler Hemmer der 11-Beta-Hydroxylierung der adrenalen Steroidsynthese zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Plasmaprofil

Nach intravenöser Applikation lässt sich der zeitliche Verlauf der Etomidat-Plasmakonzentrationen mit einem Drei-Kompartiment-Modell beschreiben, das Verteilung, Metabolisierung und Eliminationsprozesse widerspiegelt.

Verteilung

Etomidat wird zu ungefähr 76,5% an Plasmaproteine gebunden. Etomidat wird schnell in Gehirn und andere Gewebe verteilt. Sein Verteilungsvolumen beträgt etwa 4,5 l/kg.

Biotransformation und Elimination

Etomidat wird in der Leber metabolisiert. Nach 24 Stunden sind etwa 75% der verabreichten Dosis mit dem Urin hauptsächlich in Form von Metaboliten eliminiert. Nur 2% des Etomidats werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von etwa 3 bis 5 Stunden spiegelt die langsame Verteilung von Etomidat aus dem tiefen peripheren Kompartiment wider.

Leberschäden können zu einer verlängerten Halbwertszeit führen, haben aber keinen Einfluss auf die Narkosedauer, da diese nur von der Verteilung ins Gehirn abhängt. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist daher mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit,

Hypnomidate 2 mg/ml Injektionslösung

nicht aber mit einer verlängerten Narkosedauer zu rechnen.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Gabe von Etomidat und Alfentanil die terminale Halbwertszeit von Etomidat auf etwa 29 Minuten verkürzt (im Vergleich dazu beträgt die Eliminations-Halbwertszeit von Etomidat alleine 3 bis 5 Stunden).

Konzentrations-Wirkungs-Beziehung

Die minimale Plasmakonzentration, die eine hypnotische Wirkung induziert, beträgt etwa 0,3 µg/ml.

Spezielle Patientengruppen

Kinder

Bei einer an 12 Kindern (Alter 7–13 Jahre, Gewicht 22–48 kg) durchgeführten Studie war das gewichtsangepasste initiale Verteilungsvolumen 2,4-fach größer als bei Erwachsenen (0,66 vs.

0,27 l/kg), und die Clearance der Substanz war bei den Kindern etwa 58 % höher als bei Erwachsenen. Diese Daten weisen auf die Notwendigkeit höherer Dosierungen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen hin.

Ältere Patienten

Die Clearance von Etomidat ist bei älteren Menschen (> 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Menschen verringert. Frühe Plasmakonzentrationen sind bei älteren Menschen infolge eines kleineren initialen Verteilungsvolumens bei dieser Personengruppe höher als bei jüngeren Menschen. Der Dosisbedarf kann bei älteren Menschen daher vermindert sein.

Patienten mit Nierenschädigung

Nierenschäden stellen keine Schwierigkeit für die Ausscheidung von Etomidat dar. Die Ausscheidung der Metaboliten kann auch über die Leber und damit im Stuhl erfolgen. Niereninsuffizienz ist keine Gegenanzeige für die Anwendung von Hypnomidate.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurde berichtet, dass die Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Leberzirrhose, die Etomidat in Kombination mit Fentanyl erhielten, verlängert war. Eine Verlangsamung der Infusionsgeschwindigkeit sollte daher bei diesen Patienten erwogen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Akute Toxizität

Für Nagetiere lagen die akut tödlichen Dosen (LD50-Werte) bei ~ 19 mg/kg oder ungefähr dem 63-fachen der effektiven hypnotischen Dosis für Menschen (Effective Human Hypnotic Dose, EHHD) nach einer einmaligen intravenösen Verabreichung. Im Allgemeinen wurde in allen untersuchten Dosierungen umgehend bei allen Tieren eine Hypnose hervorgerufen. Im Vergleich zur klinisch wirksamen hypnotischen Dosis von 0,3 mg/kg stellten diese LD50-Werte eine ziemlich breite Sicherheitsmarge dar. Ergebnisse von Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe

zeigten nach intravenöser Verabreichung eine dosisbezogene Ataxie und/oder dosisbezogenen Schlaf/eine dosisbezogene Hypnose, wobei es in manchen Fällen zu einer übereinstimmenden Verringerung der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts kam. Mit den höchsten Dosen (5 mg/kg oder dem ~ 17-fachen der EHHD), die untersucht wurden, kam es in einigen Fällen zu einer beschränkten Mortalität. Bei der Verringerung des Körpergewichts zeigte sich während des Erholungsabschnitts eine gute Reversibilität.

Subakute Toxizität

Nach täglicher intravenöser Injektion über einen Zeitraum von 3 Wochen bei Ratten (Höchstdosis: 5 mg/kg KG) und 2 Wochen bei Hunden (Höchstdosis: 1,5 mg/kg KG) zeigten sich keine substanzbedingten Veränderungen von hämatologischen und biochemischen Parametern, EKG, Harnanalyse oder histologischen Befunden.

In allen Dosierungsgruppen wurde Ataxie beobachtet.

Ab 0,75 mg/kg KG wurde bei Hunden eine Hypnose induziert. In diesen Dosierungen kam es gelegentlich zu myoklonischen Kontraktionen, Muskeltremor, Erbrechen und Defäkation. Bei Ratten bewirkten Dosen ab 1,25 mg/kg KG Hypnose, wobei die Schlafdauer dosisabhängig war. Nach Etomidat kam es schnell zu einer Erholung; auch wiederholte Anwendung bewirkte keine Toleranz. Die Beurteilungen von Reizungen nach intravenöser und subplantarer Verabreichung zeigten keine Reizung an der Injektionsstelle nach einer i.v. Injektion und nur eine moderate reversible Schwellung nach einer subplantaren Injektion.

Reproduktionstoxizität

In einer Studie zur Fertilität zeigten die Ergebnisse keine Auswirkungen auf die Fertilität oder allgemeine Schwangerschaftsparameter und keine Anzeichen von Embryotoxizität oder Teratogenität. In Embryotoxizitätsstudien kam es in den Hochdosisgruppen (5 mg/kg Ratten und 4,5 mg/kg Kaninchen) zur Mortalität. Die Verabreichung von Etomidat in Ratten während der peri- und postnatalen Periode führte in manchen Fällen zu einer dosisabhängigen maternalen Mortalität und Toxizität, was in der Gruppe mit der höchsten Dosis (5 mg/kg) zu einem leichten Rückgang der Überlebensrate der Welpen führte. Es wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Trächtigkeitsrate, die Wurfgröße, das Geburtsgewicht oder die Körpergewichtszunahme beobachtet. Bei maternal toxischen Dosen bei Ratten wurde eine verringerte Überlebensrate festgestellt.

Veröffentlichte tierexperimentelle Studien (einschließlich solcher mit Primaten), die mit Dosen durchgeführt wurden, die zu milder bis moderater Anästhesie führten, zeigen, dass die Anwendung von Anästhetika während des Zeitraums mit raschem Gehirnwachstum oder während der Synaptogenese zu einem Zellverlust im sich entwickelnden Gehirn führt, der mit anhaltenden kognitiven Defiziten assoziiert sein kann. Die klinische Signifikanz dieser nicht-klinischen Befunde ist nicht bekannt.

Mutagenität

Es ergab sich kein Hinweis auf mutagene Eigenschaften von Etomidat.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Ergebnisse, die für Studien zur Toxizität bei einmaliger oder wiederholter Gabe und Mutagenität berichtet wurden, darauf hinweisen, dass die in diesen Tiermodellen beobachteten, Toxizitäten im Allgemeinen mit hohen toxischen Dosen zusammenhängen, die weit über dem vorgeschlagenen klinischen therapeutischen Bereich liegen, und der pharmakologischen Wirkung dieses Arzneimittels untergeordnet sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Propylenglycol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Die Injektionslösung darf nicht mit anderen Produkten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nach Anbruch der Ampulle Rest verwerfen. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

In Deutschland

5 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung
10 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung

Klinikpackung: 50 Ampullen zu 10 ml Injektionslösung

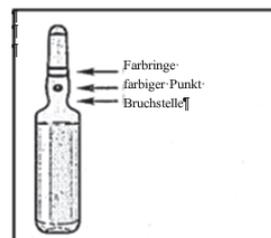
In Österreich

5 × 10 ml Typ I Glas-Ampullen
10 × 10 ml Typ I Glas-Ampullen

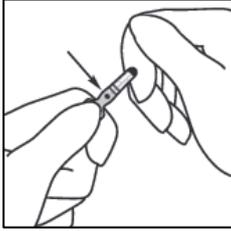
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Öffnen der Ampullen

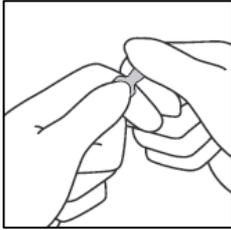
Tragen Sie Handschuhe, wenn Sie die Ampulle öffnen.



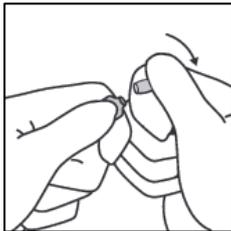
Fassen Sie die Ampulle so zwischen Daumen und Zeigefinger, dass die Spitze der Ampulle frei bleibt.



Fassen Sie mit der anderen Hand die Spitze der Ampulle, indem Sie den Zeigefinger an den Hals der Ampulle und den Daumen auf den farbigen Punkt parallel zu den Farbringen legen.



Während Sie die Ampulle mit der einen Hand festhalten, belassen Sie den Daumen der anderen Hand weiter auf dem farbigen Punkt und brechen die Spitze der Ampulle scharf ab.



Bei versehentlichem Hautkontakt soll die betroffene Stelle mit Wasser gewaschen werden. Es sollen keine Seife, Alkohol oder andere Reinigungsmittel verwendet werden, die chemische oder physikalische Hautschäden verursachen könnten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Bewahren Sie den nicht verwendeten Anteil nicht für eine spätere Anwendung auf.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Piramal Critical Care
 B.V. Rouboslaan 32
 2252 TR Voorschoten
 Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

In Deutschland:
 Zulassungsnummer: 319.00.00
 In Österreich: Z.Nr.: 16.817

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

In Deutschland:
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 07.08.1979
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 12.07.2004

In Österreich:
 Datum der Erteilung der Zulassung:
 12.09.1980
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 14.06.2012

10. STAND DER INFORMATION

08/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG/ REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

In Deutschland: Verschreibungspflichtig

In Österreich:
 Rp, apothekenpflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

