

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. Търговско наименование на лекарствения продукт**

ETOMIDATE -® LIPURO  
ЕТОМИДАТ-® ЛИПУРО

МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВЕСНАЗНАНИЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 4-22133/10.01.06г/

**2. Количествен и качествен състав**

1 ml от инжекционната емулсия съдържа 2 mg etomidate.

687/13-12.05

Мил

10 ml емулсия съдържа активно вещество:  
Етоמידат (Etomidate) 20 mg

**3. Лекарствена форма**

Emulsion for injection (инжекционна емулсия).

**4. Клинични особености****4.1 Терапевтични показания**

Увод в обща анестезия.

*Бележка :*

Ако се използва за краткотрайна анестезия, Етоמידат-® Липуро трябва да се комбинира с подходящ аналгетик.

**4.2. Дозировка и начин на приложение****4.2.1. Препоръчвана схема за дозиране**

Дозата се адаптира според индивидуалния отговор и клиничния ефект.

*Трябва да се спазват следните препоръки:*

По принцип, ефективната доза за анестезия е между 0,15 и 0,30 mg етоמידат за kg телесно тегло, отговарящи на 0,075 до 0,15 ml Етоמידат-® Липуро за kg телесно тегло. При деца от 2 до 13 години могат да се наложат по-високи дози. Понякога, за постигане на дълбочина и продължителност на съня сравними с тези при възрастни, се налага прилагането на 30% по-висока доза. Точната дозировка в тази възрастова група трябва да се коригира според клиничния ефект.

Дозата трябва да се намали при:

- Пациенти с чернодробна недостатъчност, особено такива с чернодробна цироза,
- Пациенти с вероятност да имат понижен сърдечен дебит,
- Пациенти получаващи невролептици, наркотични аналгетици или седативни средства.

**4.2.2. Метод и начин на приложение**

Етоמידат-® Липуро трябва да се прилага единствено строго интравенозно и по правило бавно (единична доза за приблизително 30 секунди), и ако е необходимо фракционирано. Интраартериалното инжектиране трябва да се избягва, тъй като има опасност Етоמידат-® Липуро да предизвика некроза, ако се приложи артериално. Паравенозното приложение предизвиква силна болка.

Преди прилагане на Етоמידат-® Липуро, трябва да се направи подходяща премедикация, за да се избегне появата на миоклонични движения. Препоръчва се използването на бензодиазепини, напр. инжектиране на диазепам мускулно около 1 час, или интравенозно 10 минути преди приложението на Етоמידат-® Липуро.

При пациенти с проявена епилепсия или с повишена склонност към гърчове, инжектирането на Етоמידат-® Липуро трябва да се извърши бързо, т. е. в рамките на няколко секунди, за да се избегне прекалено бавната дифузия на етоמידат в мозъка. Добрата биологична наличност на етоמידат и неговото бързо разпределение в мозъка предотвратяват отключването на гърчовете.



### **4.3 Противопоказания**

Етомидат-®Липуро не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към етомидат или мастни емулсии.

Прилагането на Етомидат-®Липуро е противопоказано при деца под 2 години.

За приложението по време на бременност, вж. по-долу раздел 4.6., "Бременност и кърмене".

### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

#### **4.4.1 Специални предупреждения**

Етомидат-®Липуро не трябва да се прилага при пациенти с наследствени нарушения в биосинтеза на хемовата молекула, освен ако показанията за прилагане на етомидат не са категорично определени след внимателна преценка на опасностите и потенциалните преимущества.

След продължително непрекъснато прилагане на етомидат съществува опасност от преходна адренкортикална недостатъчност.

#### **4.4.2 Специални предпазни мерки за употреба**

Етомидат-®Липуро може да бъде използван само от лекар владеещ ендотрахеална интубация с налично оборудване за изкуствена белодробна вентилация.

Етомидат-®Липуро няма аналгетичен ефект. Ако се прилага за краткотрайна анестезия, трябва да бъде приложен мощен аналгетик, напр. фентанил преди или едновременно с Етомидат-®Липуро; трябва да се обърне внимание на информацията в раздел "Взаимодействия" по-долу.

### **4.5 Взаимодействия с други медикаменти и други форми на взаимодействия**

Хипнотичният ефект на етомидат се усилва от невролептици, наркотични аналгетици, седативни средства и алкохол.

### **4.6 Бременност и кърмене**

Безопасността на Етомидат-®Липуро по време на бременност не е установена. Ето защо Етомидат-®Липуро трябва да се прилага при бременни жени само по изключение ако няма алтернатива.

Етомидат се секретира в кърмата. Ако се налага Етомидат-®Липуро да бъде приложен в периода на лактация, кърменето трябва да се прекъсне и да не се възобновява преди изтичането на 24 часа от приложението му; кърмата отделена през този период трябва да се изхвърли.

### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Дори когато Етомидат-®Липуро е използван според указанията, пациентите получили медикамента няма да са в състояние да шофират или управляват машини най-малко 24 часа след приложението.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Етомидат инхибира адренкортикалния биосинтез на стероиди. След единична доза етомидат, отговорът на надбъбречната кора спрямо стрес-фактори е подчертано намален в продължение на приблизително 4-6 часа.

След еднократна доза етомидат, при пациенти без премедикация често се наблюдават неволеви мускулни движения (миоклония). Те отговарят на освобождаването на физиологичното диенцефално възбуждане, подобно на хипногенната миоклония по време



на физиологичен сън. Те могат да бъдат предотвратени чрез премедикация с наркотични аналгетици или бензодиазепини.

Понякога след приложение на етоmidат се наблюдават гадене и повръщане, чиято първопричина обаче са наркотичните аналгетици, приложени едновременно или като премедикация, възможни са още кашлица, хълцане и втрисане.

Рядко след прилагане на етоmidат е отбелязано освобождаване на хистамини. Сериозни ефекти са наблюдавани само в 3 случая. Въпреки това, етоmidат е средство на избор при пациенти с анамнестични данни за алергия.

Налице са отделни съобщения за поява на ларингоспазъм след приложение на етоmidат.

*Бележка:*

Конкретно след прилагане на по-високи дози етоmidат и особено ако са комбинирани с медикаменти с централно потискащо действие, понякога може да се яви преходна апнея. Съобщени са случаи на сърдечна аритмия, както и леко и преходно понижаване на кръвното налягане.

## 4.9 Предозиране

В случаи на предозиране, особено, когато етоmidат е комбиниран с инхалационни анестетици, периодът на сън може да бъде удължен и да се явят кратки периоди на апнея.

При прилагане на Етоmidат-®Липуро трябва да са налице пълното оборудване и медикаменти, които обикновено се използват при обща анестезия.

## 5. Фармакологични свойства

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Лекарственото вещество етоmidат действа като хипнотик и се използва за обща анестезия.

Етоmidат-®Липуро е фармацевтичен препарат, при който мастно разтворимият етоmidат е в емулсия от соево масло, средноверижни триглицериди и яйчен лецитин, не съдържа вещества подпомагащи разтварянето. Емулсията носител от години се използва за парентерално хранене и се понася добре.

Етоmidат-®Липуро позволява статистически значимо намаляване ( $p < 0,00001$ ) на местните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при водните разтвори.

Ефектът настъпва много бързо, продължителността на сънотворния ефект е кратка вследствие преразпределение и разграждане. Еднократна доза от 0,3 mg/kg телесно тегло води в рамките на 10 секунди до загуба на съзнание и анестезия с продължителност 3 до 5 минути.

Латентният период за Етоmidат-®Липуро при ЕЕГ е 36 секунди, началото на максималния ефект се достига след 46 секунди.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

От литературата е известно, че полуживотът на масните частици е кратък. След инжектиране етоmidат се отделя бързо от масните частици и се открива в плазмата в концентрация, сравнима с тази на водните разтвори. Изчезването на масната емулсия не повлиява полуживота на етоmidат.

Етоmidат-®Липуро и водните разтвори имат сравним полуживот, време на разпределение и активно време. Статистически значими различия не могат да се установят.

Свързването на етоmidат с плазмените протеини (предимно с албумин) се определя на 76,5%, то е намалено при смущения в бъбречната функция и при хронични чернодробни увреждания.

Не е наблюдавано кумулиране.

Общият обем на разпределение  $4,6 \pm 2,2$  l/kg е много голям и показва значително тъканно изчерпване; обемът на разпределение в централния компартимент от  $24,2 \pm 4,2$  l, или  $21,2 \pm 2,8$  l или  $23,2 \pm 11,41$  l очевидно е значително по-голям от вътресъдовия плазмен обем, т.е. централният компартимент включва също органи с висока степен на перфузия



(напр. черен дроб, мозък), преразпределението от дълбокия перифериен до централния компартимент е моментът определящ скоростта на елиминиране.

Кривата на отношението плазмената концентрация/време има 3 фази, които се вписват в отворен 3-компартиментен модел. Бързото разпределение от централния компартимент към периферния и по-дълбокия периферен компартимент, и високата скорост на елиминиране води до бързо спадане на плазмената концентрация след еднократно приложение (първоначален полуживот 1,3 до 4,5 минути). Големият обем на разпределение осигурява относително дълъг елиминационен полуживот (окончателен елиминационен полуживот 2,4 - 5 часа) въпреки високата скорост на чернодробно извличане.

Липофилните свойства подпомагат бързото преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Концентрацията в цереброспиналната течност съответства приблизително на свободната, несвързана с протеини концентрация на етоמידат ( $25 \pm 3\%$ ).

Първата фаза на биотрансформация е хидролиза на етиловия естер в черния дроб. Малка част се подлага на окислително N-деалкилиране. Всички открити метаболити са фармакологично неактивни.

След интравенозно инжектиране на 15 mg етоמידат база (радиоактивно белязана), около 75% от общата радиоактивност се явява в урината в рамките на 24 часа. Приблизително 50% от дозата се явява в първите 4 часа след инжектиране. Чрез екстраполация е възможно да се установи, че около 87% ще се екскретира в урината след достатъчно дълъг период, т.е. другите начини на екскреция играят минимална роля. Основният метаболит в урината е продукт на хидролизата на етоמידат, а именно R-(+)-1-( $\alpha$ -метилбензил)-5-имидазолкарбоксилска киселина, част от който се представя като глюкуронид и представлява приблизително 80% от радиоактивността в урината; като 55 - 59% са под формата на киселина и 21 - 24% - под формата на неговия глюкуронид.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност

Налице са LD<sub>50</sub> стойности за двете форми- етоמידат разтвор и Етоמידат®-Липуро:

Вид	LD <sub>50</sub> (mg/kg тел. тегло)		ED <sub>50</sub> (mg/kg телесно тегло)	Терапевтично съотношение	
	S	E		S	E
Мишка	29,5	37,0	1,0	29	37
Плъх	18,5	16,8	0,6	31	28
Морско свинче	7,1	-	0,1	50	-
Заек	11,9	-	0,5	24	-
Куче	7,6	-	0,5	16	-

Легенда: S = разтвор, E = Етоמידат®-Липуро, Терапевтично съотношение = LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>

#### Субхронична токсичност

ЕКГ, кръвно налягане, хематологичният и биохимичният анализи, изследванията на урината и хистопатологичните изследвания не показват никакви нежелани лекарствени реакции, зависими от медикамента при ежедневно прилагане на етоמידат върху плъхове в продължение на 3 седмици (най-висока доза 5,0 mg/kg телесно тегло) и върху кучета в продължение на 2 седмици (най-висока доза 1,50 mg/kg телесно тегло).

#### Репродуктивна токсичност

Изследванията върху плъхове и зайци, при които етоמידат е приложен в дози от 5 или 4,5 mg/kg телесно тегло дневно по време на органогенезата не показват никакъв тератогенен или други ембриотоксични ефекти. Не са правени изследвания за приложение по време на феталното развитие. Опитът с приложение върху бременни жени е ограничен до времето на раждане. Етоמידат преминава през плацентата, когато се използва при анестезия в акушерството. Коефициентът по Апгар на новородените е сравним с този след приложение на други хипнотици. Степента и клиничните ефекти от инхибирането на стероидния синтез в бъбречната кора на новороденото не са известни.



*Мутагенност / канцерогенност*

Етоמידат не е изследван за възможни мутагенни ефекти. По принцип не е възможно да се изключи този ефект.

Изследвания в дългосрочен план за канцерогенност при животни не са правени.

**6. Фармацевтични особености****6.1. Списък на допълнителните съставки**

Соево масло (Soya-bean oil), средноверижни триглицериди (medium-chain triglycerides), глицерол (glycerol), яйчен лецитин (egg lecithin), натриев олеат (sodium oleate), вода за инжекции (water for injections).

**6.2. Несъвместимости**

Етоמידат-®Липуро не трябва да се смесва с други инжекционни разтвори, без предварително изследване за съвместимост.

Освен това Етоמידат-®Липуро не трябва да се прилага едновременно с други инжекционни разтвори през общ венозен път, освен ако не е доказано, че са съвместими. Ето защо медикаментите, които се налага да се приложат едновременно, напр. аналгетици, трябва да се прилагат в последователен ред през същия венозен път или през отделна венозна канюла.

Етоמידат-®Липуро може да се инжектира в маркуча на система с изотоничен разтвор на натриев хлорид, която временно е спряна.

**6.3. Срок на годност**

Етоמידат-®Липуро може да се съхранява в продължение на 2 години и не трябва да се използва след датата, посочена върху етикета.

**6.4 Специални условия за съхранение**

Да се пази от светлина. Да не се съхранява при температура над 25°C.  
Да не се замразява.

**6.5 Данни за опаковката**

Продуктът се предлага в стъклени ампули, съдържащи 10 x 10 ml.

**6.6 Инструкции за употреба / работа**

Етоמידат-®Липуро не съдържа антимикуробни консерванти. Незабавно след отваряне на ампулата, емулсията трябва да бъде изтеглена в спринцовка при асептични условия и да се инжектира, тъй като маснатата емулсия подпомага растежа на микроорганизмите. Неизползваните количества трябва да се изхвърлят. Ампулите трябва да се разклатят преди употреба, за да се осигури хомогенност.

**7. Притежател на Разрешението за употреба**

B. Braun Melsungen AG, P.O. Box 1110 + 1120, D- 34209 Melsungen, Germany

**8. Номер на регистрацията**

20000364

**9. Дата на първа / предишна регистрация**

12.06.2000

**10. Дата на (частичната) ревизия на текста**

Април 2000

