

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hypnomidate 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ampul van 10 ml bevat 20 mg etomidaat (2 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

oplossing voor injectie

Hypnomidate is een steriele, heldere, kleurloze waterige oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypnomidate is aangewezen voor de inductie van een algemene anesthesie.

Hypnomidate is aangewezen voor korte (<10 min.) diagnostische en poliklinische ingrepen, waarbij een snel herstel zonder restsymptomen verlangd wordt.

Omdat etomidaat slechts in zeer geringe mate de hemodynamische parameters beïnvloedt bij de aanbevolen dosering (zie rubrieken 4.4 en 4.8), is het gebruik ervan in het bijzonder aangewezen bij hartoperaties en/of bij hartpatiënten.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Hypnomidate-ampullen bevatten een gebruiksklare oplossing voor intraveneus (IV) gebruik. Een ampul van 10 ml bevat 20 mg etomidaat, wat neerkomt op 2 mg etomidaat per ml oplossing. De doeltreffende hypnotische dosis van Hypnomidate bedraagt 0,3 mg/kg lichaamsgewicht. Bij een volwassene volstaat dus gewoonlijk 1 ampul voor een slaapduur van 4 tot 5 minuten. Die dosis wordt zo nodig aan het lichaamsgewicht aangepast.

Hypnomidate mag enkel worden gebruikt door artsen die opgeleid zijn in endotracheale intubatie.

Apparatuur voor kunstmatige beademing moet voorhanden zijn.

Hypnomidate moet langzaam IV ingespoten worden (in 20 tot 30 seconden), al dan niet na verdunning. Omdat Hypnomidate geen analgetische effecten heeft, verdient het aanbeveling de analgetische component van de anesthesiemedicatie aan te passen. Een geschikt opioïd bv. een fentanyl dosis van 1 à 2 ml intraveneus, 1 tot 2 minuten voor de Hypnomidate injectie, reduceert sterk het voorkomen van myoclonieën en pijn bij de injectie. Men kan de slaapduur verlengen door de injectie van Hypnomidate te herhalen. De maximale dosis is 3 ampullen van 10 ml.

De dosering dient individueel te worden aangepast aan de reactie van de patiënt en het klinisch effect.

Speciale populaties

Ouderen

Bij ouderen zal het hypnotisch effect zich sneller instellen wegens een gewijzigde farmacokinetiek (afname van het initieel distributievolume). Zo dient bij hen gestart te worden met een enkelvoudige dosis van 0,15-0,2 mg/kg lichaamsgewicht en indien nodig aangepast volgens het bekomen effect (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatische patiënten

Bij kinderen jonger dan 15 jaar kan het nodig zijn de dosis te verhogen: een supplementaire dosis tot 30% van de normale dosis voor volwassenen is soms noodzakelijk om dezelfde slaapdiepte en -duur te bekomen als bij volwassenen (zie rubriek 5.2) .

Wijze van toediening

Voor intraveneus gebruik

Hypnomidate moet langzaam IV ingespoten worden (in 20 tot 30 seconden), al dan niet na verdunning.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Hypnomidate dient enkel intraveneus te worden toegediend.

Samenvatting van de Productkenmerken

- Inductie met Hypnomidate kan gepaard gaan met een lichte en voorbijgaande daling in bloeddruk ten gevolge van een verminderde perifere vaatweerstand. Bij verzwakte patiënten bij wie hypotensie schadelijk kan zijn, moeten de volgende maatregelen worden getroffen:

1. houd de patiënt in liggende positie tijdens inductie
2. zorg voor een goede intraveneuze toegangsweg voor de beheersing van het bloedvolume in de circulatie
3. dien Hypnomidate toe door een trage intraveneuze injectie (bv. 10 ml in 1 min.)
4. vermijd toediening van andere inducerende stoffen indien mogelijk

- Hypnomidate mag enkel worden gebruikt in omstandigheden waar reanimatie-apparatuur aanwezig is voor de behandeling van ademhalingsdepressie en mogelijke apnoe.

- Eenmalige inductiedoses etomidat kunnen leiden tot voorbijgaande bijnierinsufficiëntie en verlaagde serumspiegels van cortisol (zie rubriek 5.1, Farmacodynamische eigenschappen). Als er gevreesd wordt dat de patiënten onder ernstige stress zouden staan, vooral voor hen met een bijnierdisfunctie, moet een aanvulling met exogeen cortisol worden overwogen.

Langdurige onderdrukking van endogeen cortisol en aldosteron kan optreden als rechtstreeks gevolg van etomidat indien toegediend per continu infuus of in herhaaldelijke dosissen en moet daarom vermeden worden.

In dergelijke situaties heeft bijnierstimulatie met adrenocorticotroop hormoon (ACTH) geen nut. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van etomidat bij patiënten in kritieke toestand, waaronder patiënten met sepsis.

- Bij patiënten met levercirrose of bij patiënten die reeds geneesmiddelen zoals antipsychotica, opioïden of sedativa kregen, kan het zijn dat de dosis van etomidat moet worden verminderd (zie ook rubriek 4.5).

- Spontane bewegingen kunnen optreden in één of meer groepen van spieren, vooral wanneer er geen premedicatie werd toegediend. Deze bewegingen werden toegeschreven aan de subcorticale desinhibitie. Deze kunnen grotendeels worden voorkomen door de intraveneuze toediening van kleine dosissen fentanyl, met diazepam, 1 tot 2 minuten vóór inductie met Hypnomidate.

- Myoclonus en pijn bij injectie, inclusief veneuze pijn werden waargenomen tijdens de toediening van Hypnomidate, vooral wanneer geïnjecteerd in een kleine ader. Dit kan grotendeels worden

Samenvatting van de Productkenmerken

vermeden door intraveneuze toediening van een kleine dosis van geschikte opioïden, bv. fentanyl, 1 tot 2 minuten vóór inductie.

- Gezien het mogelijk risico op een verminderde hartfunctie, dient Hypnomidate met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan ouderen. Deze gevallen werden gemeld na toediening van een hogere dosis dan werd aanbevolen (zie rubriek 4.2).

- Aangezien Hypnomidate geen analgetische eigenschappen heeft, dienen gepaste analgetica te worden gebruikt tijdens operatieve ingrepen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het hypnotisch effect van Hypnomidate kan versterkt zijn door antipsychotica, opioïden, sedativa en alcohol.

Inductie met etomidaat kan gepaard gaan met een lichte en voorbijgaande vermindering in perifere weerstand, wat het effect van andere geneesmiddelen die de bloeddruk verminderen, kan versterken.

Effect van andere geneesmiddelen op etomidaat

Bij patiënten met levercirrose of bij patiënten die reeds geneesmiddelen zoals antipsychotica, opioïden of sedativa kregen, kan het zijn dat de dosis van etomidaat moet worden verminderd.

Er werd gemeld dat de terminale halfwaardetijd van etomidaat verminderde tot ongeveer 29 minuten bij gelijktijdige toediening van etomidaat en alfentanil. Voorzichtigheid is vereist als etomidaat en alfentanil samen worden toegediend aangezien de concentraties van etomidaat tot onder de hypnotische drempel kunnen dalen.

Bij toediening met intraveneus (IV) fentanyl wordt de totale plasmaklaring en het distributievolume van etomidaat met een factor 2 tot 3 verminderd zonder wijziging van de halfwaardetijd. Als etomidaat samen met fentanyl IV wordt toegediend, moet de etomidaatdosis mogelijk verminderd worden.

Effect van etomidaat op andere geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van etomidaat en ketamine lijkt geen significante invloed op de plasmaconcentraties of de farmacokinetische parameters van ketamine of van de belangrijkste metaboliet norketamine te hebben.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Samenvatting van de Productkenmerken

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etomidaat bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Bij dieren werden echter geen primaire embryotoxische of teratogene effecten gezien (zie rubriek 5.3). Mogelijke risico's voor de mens zijn onbekend. Hypnomidate wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij het potentieel voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Tijdens obstetrische anesthesie met Hypnomidate passeert etomidaat doorheen de placenta. De Apgar scores voor pasgeborenen van wie de moeders Hypnomidate toegediend kregen, zijn vergelijkbaar met die van de pasgeborenen na gebruik van andere slaapinducerende geneesmiddelen. Een transiënte daling (gedurende een 6-tal uur) van de cortisolspiegels werd vastgesteld bij de pasgeborene nadat Hypnomidate bij de moeder werd toegediend. De verminderde waarden bleven binnen het normaal bereik.

Borstvoeding

Etomidaat is geïdentificeerd in moedermelk. Het effect van etomidaat op pasgeborenen is onbekend. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens de behandeling en voor een periode van ongeveer 24 uur na de behandeling met Hypnomidate.

Vruchtbaarheid

In een reproductieonderzoek bij dieren werd geen effect van Hypnomidate op de vruchtbaarheid gezien bij de aanbevolen dosissen. Mogelijke risico's voor de mens zijn onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Etomidaat heeft een grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Het is niet aanbevolen een voertuig te besturen of machines te bedienen gedurende ten minste 24 uur na toediening van Hypnomidate. De terugkeer naar normale waakzaamheid kan variëren naargelang de duur van de ingreep, de totaal toegediende etomidaatdosis en de gelijktijdig gebruikte medicatie. Bijgevolg dient de beslissing om te mogen rijden of werktuigen te mogen gebruiken, gebaseerd te zijn op een beoordeling door het post-anesthesie behandelingsteam.

4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van Hypnomidate werd geëvalueerd bij 812 patiënten die deelnamen aan 4 open-label klinische studies met Hypnomidate gebruikt voor de inductie van een algemene anesthesie. Deze deelnemers kregen ten minste 1 dosis Hypnomidate en leverden veiligheidsgegevens. Op basis van

Samenvatting van de Productkenmerken

de samengevoegde veiligheidsgegevens uit deze klinische studies, waren de vaakst gemelde (incidentie $\geq 5\%$) bijwerkingen (met % incidentie): dyskinesie (10,3) en veneuze pijn (7,6).

De volgende tabel toont de bijwerkingen gemeld bij gebruik van Hypnomidate in zowel klinische studies als postmarketing-ervaring, inclusief de hoger genoemde bijwerkingen.

De getoonde frequentiecategorieën zijn gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare klinische studiegegevens niet worden bepaald).

Samenvatting van de Productkenmerken

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen			
	Frequentie categorie			
	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheid (zoals anafylactische shock, anafylactische reactie, anafylactoïde reactie)
Endocriene aandoeningen	Cortisol verlaagd			Bijnierinsufficiëntie
Zenuwstelselaandoeningen	Dyskinesie	Myoclonus	Hypertonie, onvrijwillige spiercontracties, nystagmus	Convulsies (met inbegrip van grand mal convulsies)
Hartaandoeningen			Bradycardie, extrasystolen, ventriculaire extrasystolen	Hartstilstand, volledig atrioventriculair blok
Bloedvataandoeningen		Veneuze pijn, hypotensie	Flebitis, hypertensie	Shock, tromboflebitis (inclusief oppervlakkige tromboflebitis en diepe veneuze trombose)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Apneu, hyperventilatie, stridor	Hypoventilatie, hikken, hoest	Ademhalingsdepressie, bronchospasme (met inbegrip van fatale afloop)
Maagdarmsstelselaandoeningen		Braken, misselijkheid	Speekselhypersecretie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Erythema	Syndroom van Stevens-Johnson, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spierrigiditeit	Trismus
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de injectieplaats	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Complicatie van de anesthesie, vertraagd ontwaken uit de	

Samenvatting van de Productkenmerken

			anesthesie, onvoldoende analgesie, misselijkheid als gevolg van de procedure	
--	--	--	--	--

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (www.fagg.be).

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen:

Een overdosis met etomidate, toegediend als een bolus, verdiept de slaap en kan hypotensie, onderdrukte cortisolsecretie, ademhalingsdepressie en zelfs ademstilstand tot gevolg hebben. Als ademstilstand zich voordoet, is adequate ondersteuning van de ademhaling vereist. Vertraagd ontwaken en desoriëntatie kunnen eveneens voorkomen.

Behandeling:

Naast eventuele ondersteunende maatregelen (b.v. voor de ademhaling) kan toediening van 50 tot 100 mg hydrocortison vereist zijn (geen adrenocorticotroop hormoon [ACTH]).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere algemene anesthetica

ATC-code: N01AX07

Werkingsmechanisme

Etomidate is een kort werkend hypnoticum voor intraveneus gebruik bij anesthesie. Bij volwassenen induceert 0,2-0,3 mg/kg lichaamsgewicht (ongeveer 1 ampul van 10 ml Hypnomidate) hypnose binnen 10 seconden, en deze duurt dan ongeveer 5 minuten (of over het algemeen langer bij patiënten met sedatieve premedicatie).

Bij adequate hersenconcentraties voor hypnose heeft etomidate anticonvulsieve eigenschappen en beschermt het het hersenweefsel tegen celschade als gevolg van hypoxie. Het heeft echter geen analgetisch effect, wat het gebruik als mono-anaestheticum uitsluit. Etomidate wordt snel gehydrolyseerd, overwegend in de lever. Daarom verloopt het herstel snel en gaat het zelden gepaard met sufheid en duizeligheid. Etomidate heeft een minimaal effect op hart- en circulatoire functies. Het doet geen histamine vrijkomen en verandert de leverfunctie niet.

Onderdrukking van de bijnier

Als etomidaat wordt gebruikt voor de inductie van anesthesie, produceert het een daling in plasmacortisol en aldosteron, die aanhoudt voor 6 tot 8 uur. Deze concentraties herstellen zich gewoonlijk binnen 24 uur. Etomidaat lijkt een specifieke en omkeerbare inhibitor te zijn van de 11-beta-hydroxylatie van de steroïdesynthese in de bijnier.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Plasmaprofiel:

Na intraveneuze toediening kan het tijdsverloop van de plasmaconcentraties van etomidaat worden beschreven door een drie-compartimenteel model die de distributie, het metabolisme en de eliminatieprocessen vertegenwoordigen.

Distributie

Etomidaat is voor ongeveer 76,5% aan plasmaproteïnen gebonden. Etomidaat verspreidt zich snel naar de hersenen en andere weefsels. Het distributievolume is ongeveer 4,5 l/kg.

Biotransformatie en eliminatie

Etomidaat wordt gemetaboliseerd in de lever. Na 24 uur is 75% van de toegediende etomidaatdosis via de urine geëlimineerd, voornamelijk in de vorm van metabolieten. Slechts 2% van het etomidaat wordt onveranderd uitgescheiden via de urine. De terminale halfwaardetijd van ongeveer 3 tot 5 uur weerspiegelt de trage distributie van etomidaat vanuit het diepe perifere compartiment.

Verband concentratie-effect

De minimale plasmaconcentratie die een hypnotisch effect induceert, is ongeveer 0,3 µg/ml.

Speciale populaties:

Pediatrische patiënten

In een studie die werd uitgevoerd bij 12 kinderen (leeftijd 7-13 jaar, gewicht 22-48 kg), was het initiële distributievolume -aangepast in functie van gewicht- 2,4-maal groter dan bij volwassenen (0,66 t.o.v. 0,27 l/kg) en de geneesmiddelklaring bij kinderen lag ongeveer 58% hoger dan bij volwassenen. Deze gegevens wijzen erop dat kinderen hogere dosissen nodig hebben dan volwassenen.

Leverinsufficiëntie

Bij cirrose patiënten werd gemeld dat de halfwaarde-eliminatie-tijd verlengd was voor hen die etomidaat samen met fentanyl hadden gekregen. Bij deze patiënten moet een tragere infusiesnelheid worden overwogen.

Oudere patiënten

De etomidaatklaring is verlaagd bij oudere patiënten (>65 jaar) in vergelijking met jongere patiënten. De vroege plasmaconcentraties liggen hoger bij oudere patiënten vanwege het kleinere initiële distributievolume bij deze patiënten vergeleken met jongere patiënten. Een dosisverlaging kan dus nodig zijn bij oudere patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten werd bij toxische doses voor het moederdier een verminderde levensvatbaarheid opgemerkt. Preklinische effecten werden enkel waargenomen bij concentraties die voldoende hoger lagen dan de maximale blootstelling bij mensen zodat ze weinig relevant zijn voor klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol, water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van 10 ml (2 mg/ml); verpakking met 5 of 30 ampullen en kliniekverpakking met 50 (10 dozen van 5) ampullen.

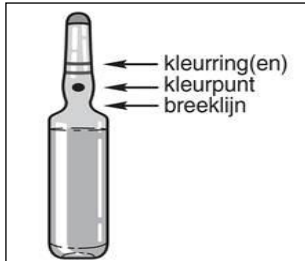
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

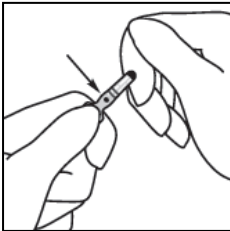
Samenvatting van de Productkenmerken

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

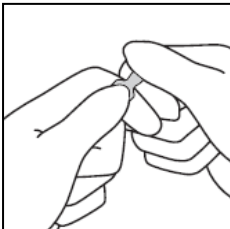
Draag handschoenen tijdens het openen van de ampul.



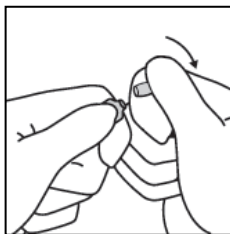
1. Houd de ampul tussen duim en wijsvinger zodat de punt van de ampul vrij is.



2. Neem met uw andere hand de punt van de ampul vast met uw wijsvinger tegen de hals van de ampul en uw duim op de gekleurde stip, parallel met de gekleurde ring(en).



3. Houd uw duim op de stip en breek de punt van de ampul scherp af terwijl u de rest van de ampul stevig in uw andere hand houdt.



Bij accidentele blootstelling van de huid, dient de getroffen zone te worden gespoeld met water. Vermijd het gebruik van zeep, alcohol en andere reinigende materialen die chemische of fysische huidletsels kunnen veroorzaken.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag NV

Antwerpseweg 15-17

2340 Beerse

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE109137

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

01/03/1975

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuring: 11/10/2018