

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Etomidate-Lipuro, 2 mg/ml süsteemulsioon

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 10 ml ampull emulsiooni sisaldab 20 mg etomidaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süsteemulsioon

Valge piimjas õli-vesi emulsioon

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Üldanesteesia sissejuhatamine.

**Märkus.** Lühiaegseks üldanesteesiaks kasutamisel peab Etomidate-Lipuro't kombineerima sobiva analgeetikumiga.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### *Soovitav annustamisskeem*

Annus määratakse vastavalt individuaalsele vastusele ja kliinilisele toimele.

*Annustamisel tuleb kinni pidada järgmistest soovitustest:*

##### Täiskasvanud ja lapsed

Tavaliselt on efektiivne hüpnootiline annus vahemikus 0,15...0,3 mg/kg, mis vastab 0,075...0,15 ml/kg Etomidate-Lipuro'le.

Kui lastel ei saavutata selle annusega piisavalt sügavat und, võib peale hoolikat oodatava kasu ja võimalike riskide hindamist, annust tõsta maksimaalselt 30 %, mis on vastavalt 0,4 mg/kg etomidaati.

Eakatele patsientidele manustatakse ühekordne annus 0,15...0,2 mg/kg etomidaati, mis on vastavalt 0,075...0,1 ml/kg Etomidaat-Lipuro't. Sellesse vanusegruppi kuuluvatel haigetel tuleb tegelik annus täpsustada vastavalt kliinilisele toimele.

Maksatsirroosiga haigetel ja haigetel, kes on saanud premedikatsiooniks neuroleptikume, tuleb annust vähendada.

Kui haigel on manifestne epilepsia või suurenenud kalduvus krampide tekkeks, tuleb Etomidate-Lipuro't süstida kiiresti, s.o mõne sekundi jooksul, et vältida etomidaadi liiga aeglast difusiooni ajju. Etomidaadi hea biosaadavus ja kiire jaotumine ajus hoiavad ära krampide tekke.

Erijuhtudel, kui anesteesia on vajalik epileptilise staatus katkestamiseks või seeriakrampide kupeerimiseks, tuleb vajalik etomidaadi annus (0,3 mg/kg, mis on vastavalt 0,15 ml Etomidate-Lipuro't) süstida kiiresti, s.o 10 sek jooksul. Vajadusel võib seda annust korduvalt manustada.

##### *Manustamisviis*

Etomidate-Lipuro't võib kasutada arst, kes valdab endotrahheaalse intubatsiooni tehnikat, kusjuures tagatud peab olema kopsude kunstliku ventileerimise võimalus.

Etomidate-Lipuro't võib süstida ainult veenisiseselt ja reeglina aeglaselt (üks annus umbes 30 sek jooksul), vajadusel fraktsioneeritult.

Nekroosiohu tõttu peab vältima intraarteriaalset süstimist. Paraveneosne süstimine võib põhjustada tugevat valu.

Etomidate-Lipuro manustamisel võivad tekkida müokloonused, mida saab vältida vastava premedikatsiooniga. Soovitatakse kasutada bensodiasepiine, nt diasepaami, mida võib süstida lihasesse umbes 1 tund või veeni 10 min enne Etomidate-Lipuro manustamist.

Kasutusjuhendit vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Etomidate-Lipuro't ei manustata kui patsiendil on teadaolev ülitundlikkus etomidaadi, sojaõli või mõne muu aine suhtes.

Vastsündinutele ja kuni 6 kuu vanustele imikutele tuleks vältida Etomidate-Lipuro manustamist, välja arvatud vältimatul näidustusel statsionaarsel ravil arsti järelevalve all.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Loomkatsetes on täheldatud, et Etomidate-Lipuro võib põhjustada porfüüriat. Seetõttu ei tohi üldjuhul etomidaati manustada pärilike heemi biosünteesi häiretega patsientidele või tohib teha seda ainult kindla näidustuse korral, kui oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Eelkõige etomidaadi suurte annuste manustamisel kombinatsioonis teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimitega võib tekkida mööduv hingamisseiskus.

Pärast pikaajalist pidevat etomidaadi manustamist võib esineda mööduvat neerupealiste koore puudulikkust.

Neerupealiste koore puudulikkuse ja väga pikkade kirurgiliste protseduuride korral võib osutada vajalikuks 50...100 mg hüdrokortisooni profülaktiline manustamine.

Etomidate-Lipuro'l ei ole analgeetilist toimet. Etomidate-Lipuro kasutamisel lühiajaliseks anesteesiaks tuleb eelnevalt või samaaegselt manustada tugevatoimelist valuvaigistit, näiteks fentanüüli. Pöörake tähelepanu infole lõigus 6.2.

Sojaõli võib harva põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühe annuse kohta, see tähendab on põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Etomidaadi hüpnootilist toimet tugevdavad neuroleptikumid, opiaadid, sedatiivsed preparaadid ja alkohol.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### ***Rasedus***

Raseduse ajal võib Etomidate-Lipuro't manustada ainult erandjuhtudel, alternatiivide puudumisel, kuna puuduvad andmed tema ohutu kasutamise kohta rasedal.

### ***Imetamine***

Etomidaat eritub rinnapiima. Kui Etomidate-Lipuro't on vaja manustada imetavale emale, tuleb imetamine katkestada ning imetamist on lubatud jätkata mitte varem kui 24 tunni möödudes preparaadi manustamisest; sel perioodil erituv rinnapiim tuleb ära visata (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Isegi juhul, kui Etomidate-Lipuro't on kasutatud nõuetekohaselt, ei tohi patsiendid kellele ravimit on manustatud, juhtida autot ega töötada tähelepanu nõudvate masinatega 24 tunni jooksul pärast manustamist.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Nagu kõik üldanesteetikumid, mõjutab etomidaat hingamis- ja südameveresoonkonna funktsioone. Samuti, nagu mõned teised üldanesteetikumid, võib etomidaat põhjustada tahtele allumatuid lihastõmbusi. Lisaks, etomidaat mõjutab sageli adrenokortikaalseid funktsioone. Järgnevaid kõrvaltoimeid on täheldatud etomidaadi kasutamisel:

#### ***Immuunsüsteemi häired***

*Väga harv (<1/10000)*

On teatatud allergilistest reaktsioonidest, harvadel juhtudel bronhospasmist ja anafülaktoidsetest reaktsioonidest.

Ägedad allergilised reaktsioonid sojaõlile.

Pärast etomidaadi manustamist on täheldatud histamiini vabanemisest tingitud reaktsioone.

#### ***Endokriinsüsteemi häired***

*Väga sage (≥ 1/10)*

Etomidaat pärsib steroidide biosünteesi neerupealiste kooses. Ühekordse etomidaadi annuse järel on adrenokortikaalne vastus stressile 3...6 tunni jooksul märgatavalt vähenenud (vt lõik 4.4).

#### ***Närvisüsteemi häired***

*Väga sage (≥ 1/10)*

Pärast ühekordset etomidaadi annust esinevad premedikatsioonita haigetel sageli tahtele allumatud lihastõmbused (müokloonused), vt lõik 5.1. Neid on võimalik ära hoida, kasutades premedikatsiooni opiaatide või bensodiasepiinidega.

*Aeg-ajalt (<1/100, ≥ 1/1000)*

Värinad

*Väga harv (< 1/10000)*

Krambid

#### ***Südame häired***

*Väga harv (< 1/10000, ≥ 1/1000)*

Südame arütmia

#### ***Vaskulaarsed häired***

*Sage (< 1/10, ≥ 1/100)*

Perifeerse vaskulaarse vastupanu languse tõttu võib tekkida kerge ja mööduv vererõhu langus.

#### ***Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired***

*Sage (< 1/10, ≥ 1/100)*

Etomidaadi suurte dooside kombineerimine tsentraalsete depressantidega või esile kutsuda respiratoorse depressiooni ja apnoe.

*Harv (< 1/1000, ≥ 1/10000)*

Köha, larüngospasm

### **Seedetrakti häired**

*Sage (< 1/10, ≥ 1/100)*

Etomidaadi manustamise järgselt võivad tekkida iiveldus ja oksendamine ehkki esmaselt on nende tekkepõhjuseks premedikatsiooniks või etomidaadiga samaaegselt manustatud opioidid.

*Harv (< 1/1000, ≥ 1/10000)*

Luksumine

### **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid**

*Sage (< 1/10, ≥ 1/100)*

Lokaalne valu süstekohal, mis on enamasti kerge ja tekib juhul, kui fentanüüli eelneva manustamiseta süstitakse etomidaati lahjendamata kujul väikestes veenidesse. Vähendamaks lokaalse valu tekke riski, tuleb injektsiooniks kasutada suuremaid veene.

### **Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise korral, eriti kui etomidaati kasutatakse kombinatsioonis inhalatsioonianestetikumidega, võib une periood pikeneda ja võivad esineda lühiajalised apnoe hood. Etomidate-Lipuro kasutamisel peavad olema kättesaadavad kõik ravimid ja üldanesteesia läbiviimiseks nõutav varustus.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Üldanestetikum, ATC-kood. N01AX07

Etomidate-Lipuro latentsiperiood EEG-s on 36 sek, maksimaalne efekt saabub 46 sek pärast.

Toime saabub väga kiiresti, hüpnootiline toime kestab ümberjaotumise ja lõhustamise tõttu lühikest aega. Ühekordse annuse 0,3 mg/kg toimel tekib 10 sek jooksul teadvusetus ja anesteesia (3...5 min), millele järgneb uni.

Etomidaat pärsib neerupealise koore funktsiooni. Etomidaat pärsib neerupealiste kortisooli produktsiooni pöörduvalt blokeerides steroidi sünteesi ensüümi 11-β hüdroksülaasi. Kortisooli supressioon ei vasta AKTH-le ja kestab pärast ühekordset 0,3 mg/kg etomidaadi manustamist kuni 6 tundi. Kortisooli sünteesi pärssumine on pöörduv ja sõltub etomidaadi plasmakontsentratsioonist. Plasmakontsentratsioonid alla 50 nanomooli ei oma üldse või omavad väga vähest inhibeerivat efekti. Selliste kontratsioonideni jõutakse 4 tunni möödumisel etomidaadi ühekordse annuse manustamisest.

Pärast etomidaadi manustamist esinevad tahtele allumatud lihastõmblused on põhjustatud füsioloogiliste dientsefaalsete erutuspotentsiaalide pidurduse lakkamisest, sarnaselt hüpnogeensete müokloonustega füsioloogilise une ajal.

Kuna etomidaadil ei ole analgeetilist toimet, tuleb kõikide operatiivsete sekkumiste korral kasutada samaegselt valuvaigistit.

Etomidate-Lipuro on ravimpreparaat, kus lipiidlahustuv etomidaat esineb sojaõli, keskmise ahelaga triglütseriidide ja muna letsitiini emulsioonina, mis ei sisalda lahusteid. Nimetatud emulsiooni on kasutatud parenteraalseks toitmiseks paljude aastate vältel ja haiged taluvad seda hästi.

Etomidate-Lipuro puhul on statistiliselt oluliselt vähem ( $p < 0,00001$ ) lokaalseid kõrvalnähte võrreldes vees lahustatud ravimpreparaatidega.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Kirjandusest on teada, et lipiidosaakeste poolväärtusaeg on lühike. Etomidaat eraldub süstimisel kiiresti õliosakestest ja see väljendub plasmakontsentratsioonis, mis on võrreldav vesilahusega. Lipiidemulsiooni kadumine ei mõjuta etomidaadi poolväärtusaega.

Etomidate-Lipuro'1 ja vees lahustatud ravimpreparaadil on võrreldavad poolväärtus-, jaotumis- ja toimeajad. Statistiliselt olulisi erinevusi ei ole võimalik kindlaks teha. On leitud, et 76,5% etomidaati seotakse plasmavalkudega (peamiselt albumiiniga). Seundumine valkudega on väiksem neerufunktsiooni häirete ja kroonilise maksakahjustuse korral. Kumulatsiooni ei ole kirjeldatud.

Jaotusruumala  $4,6 \pm 2,2$  l/kg on väga suur ja viitab olulisele tungimisele kudedesse; jaotusruumala tsentraalses vedelikuruumis  $24,2 \pm 4,2$  l või  $21,2 \pm 2,8$  l või  $23,2 \pm 11,4$  l on oluliselt suurem intravasaalsest plasmamahust, s.t tsentraalne vedelikuruum hõlmab ka organeid, mille perfusiooniks kulub suur osa südame minutimahust (näiteks maks, aju), ümberjaotus sügavatest perifeersetest kudedest tsentraalsesse vedelikuruumi on oluline näitaja preparaadi eliminatsioonil.

Plasmakontsentratsiooni kõveral on 3 faasi, mida on võimalik sobitada avatud 3-kambrilise mudeliga. Kiire ümberjaotumine tsentraalsest vedelikuruumist perifeersesse ja sügavamasse perifeersesse kambrisse ning suur eliminatsioonikiirus viivad kiirele plasmakontsentratsiooni langusele ühekordse manustamise järel (esialgne poolväärtusaeg 1,3...4,5 minutit). Suure jaotusruumala tõttu on eliminatsiooni poolväärtusaeg (lõplik poolväärtusaeg 2,4...5 tundi) suhteliselt pikk vaatamata suurele ekstraktsiooni kiirusele maksas.

Lipofiilsed omadused soodustavad kiiret tungimist läbi hematoentsefaalbarjääri. Kontsentratsioon liikvoris vastab ligikaudu vaba valkudega seundumata etomidaadi kontsentratsioonile ( $25 \pm 3\%$ ).

Biotransformatsiooni esimeseks sammuks on etüülestri hüdrolüüs maksas. Väike osa allutatakse oksüdatiivsele N-dealküleerimisele. Kõik seni avastatud metaboliidid on inaktiivsed.

Pärast 15 mg (radioaktiivselt märgistatud) etomidaadi manustamist leiti umbes 75% uuritavast ravimpreparaadist uriinis 24 tunni jooksul. Ligikaudu 50% annusest määrati uriinis esimese 4 tunni jooksul pärast süstimist. Ekstrapoleerimise teel oli võimalik kindlaks teha, et piisavalt pika perioodi jooksul eritatakse uriiniga umbes 87%, st teised eliminatsiooniteed on vähem olulised. Peamiseks metaboliidiks uriinis on etomidaadi hüdrolüüsi produkt R-(+)-1-(alfa-metüülbensüül)-5-imidasoolkarboksüülhape, millest osa esineb glükuroniidina ja mis moodustab umbes 80% uriinis ilmuvast radioaktiivsusest; 55...59% appena ja 21...24% glükuroniidina.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

### *Akuutne toksilisus*

DL<sub>50</sub> väärtused nii etomidaadi lahusele kui Etomidate-Lipuro'le:

Liik	DL <sub>50</sub> (mg/kg)		ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Terapeutiline suhe	
	S	E		S	E
Häär	29,5	37,0	1,0	29	37
Rott	18,5	16,8	0,6	31	28
Merisiga	7,1	-	0,1	50	-
Küülik	11,9	-	0,5	24	-
Koer	7,6	-	0,5	16	-

S- lahus, E – Etomidate-Lipuro, Terapeutiline suhe DL<sub>50</sub>/ ED<sub>50</sub>

### *Subkrooniline toksilisus*

Etomidaadi igapäevasel manustamisel rottidele üle 3 nädala (suurim annus 5,0 mg/kg) ja koertele üle kahe nädala (suurim annus 1,50 mg/kg) ei viidanud elektrokardiogramm, vererõhk, hematoloogilised ja biokeemilised analüüsid, uriini analüüsid ja histopatoloogilised uuringud ravimist tingitud kõrvaltoimetele.

### *Reproduktiooni toksilisus*

Uuringud rottidel ja küülikutel, kus organogeneesi faasis manustati etomidaati annuses 5 või 4,5 mg/kg/ööpäevas, ei viidanud teratogeensetele või teistele emrüotoksilistele toimetele. Uuringuid etomidaadi manustamise toimest loote arengusse ei ole teostatud.

Kogemus rasedatega on piirdunud vaid sünnitusaegse manustamisega. Kasutamisel sünnituse valustamisel läbib etomidaat platsentaarbarjääri. Apgari väärtused vastsündinutel on sarnased juhtudele, kus on kasutatud teisi hüpnootilisi aineid.

Neerupealise koore steroidide sünteesi pidurdumise ulatus ja kliinilised avaldused lapsel ei ole teada.

### *Mutageensus/kartsinogeensus*

Mutageensusuuringuid ei ole etomidaadiga läbi viidud . Põhimõtteliselt ei ole seda toimet võimalik välistada.

Kartsinogeensusuuringuid loomadel ei ole läbi viidud.

## **FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sojaõli, keskmise ahelapikkusega triglütseriidid, glütserool, muna letsitiin, naatriumoleaat, süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Etomidate-Lipurot't ei tohi segada teiste süstelahustega ilma eelneva sobivuse kontrollita.

Etomidate-Lipurot't ei tohi manustada samaaegselt teiste süstelahustega läbi sama kateetri, kui ei ole kindlaks tehtud preparaatide omavahelist sobivust. Ravimid, mida soovitakse samal ajal manustada, tuleb seetõttu manustada üksteise järel läbi sama kateetri või eraldi veenikanüülide kaudu.

Etomidate-Lipuro't võib süstida 0,9% naatriumkloriidi infusioonisüsteemi, kui infusioon on ajutiselt katkestatud.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

#### ***Kõlblikusaeg müügilpakendis:***

2 aastat.

#### ***Kõlblikusaeg pärast esmast avamist:***

Ei ole kohaldatav, vt lõik 6.6.

#### ***Kõlblikusaeg pärast segamist või lahustamist vastavalt juhistele:***

Ei ole kohaldatav, vt lõik 6.6.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Temperatuuril kuni 25 °C, mitte hoida sügavkülmas, hoida ampullid välispakendis, valguse eest kaitstult.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitust klaasist ampullid, 10 ml klaasampullis, 10 tk pakendis.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Etomidate-Lipuro ei sisalda antibakteriaalseid säilitusaineid. Kohe pärast ampulli avamist tuleb ampulli sisu aseptilistes tingimustes süstlasse tõmmata ja süstida, kuna rasvemulsioon soodustab bakterite kasvu. Kasutamata osa tuleb ära visata.

Homogeense jaotuse kindlustamiseks tuleb ampulli enne kasutamist loksutada.

Mitte kasutada kui emulsioon on muutnud värvi või ei ole peale loksutamist homogeenne.

Kasutamata jäänud sisu tuleb koheselt hävitada.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen  
Saksamaa

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

243799

### **9. ESMASE MÜÜGILOA/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

26.02.1999/27.01.2014

### **10. TEKSTI (OSALISE) KAASAJASTAMISE KUUPÄEV**

September 2006

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014