

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Etomidat-®Lipuro

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung des Arzneimittels**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Hypnotika

**3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge**

**– arzneilich wirksame Bestandteile**

10 ml Emulsion enthalten:  
Etomidat 20 mg

**– andere Bestandteile**

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

**4. Anwendungsgebiete**

Einleitung einer Allgemeinanästhesie

*Hinweis:*

Zur Kurznarkose nur in Verbindung mit einem Analgetikum verwenden.

**5. Gegenanzeigen**

Etomidat-®Lipuro darf nicht angewendet werden bei:

Bekannter Überempfindlichkeit gegen Etomidat oder Fettemulsionen.

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.

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

In der Schwangerschaft soll Etomidat nur in Ausnahmefällen bei zwingender Indikation eingesetzt werden, da über die Sicherheit einer Anwendung bei Schwangeren keine Erfahrungen vorliegen. 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 13).

**6. Nebenwirkungen**

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

Nach einmaliger Etomidatgabe treten bei nicht prämedizierten Patienten relativ häufig unwillkürliche Muskelbewegungen (Myokloni) auf. Sie entsprechen der Enthemmung physiologischer dienzeptionaler Erregungsabläufe wie die hypnogenen Myokloni und können durch vorausgehende Gabe von Opioiden oder Benzodiazepinen verhindert werden.

Nach Etomidat können gelegentlich Übelkeit, Erbrechen, die in erster Linie durch die Begleitmedikation eines Opioids bedingt sind, ferner Husten, Singultus und Schüttelfrost auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden vereinzelt berichtet. Dennoch gilt Etomidat als Mittel der Wahl bei Patienten mit allergischer Anamnese.

Es gibt vereinzelt Berichte über Laryngospasmus nach Etomidatgabe.

*Hinweise:*

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

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.

**7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

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

**8. Warnhinweise**

Aufgrund von Auflagen oder Verordnungen keine.

**9. Wichtigste 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.

**10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

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

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die zum sicheren Einschlafen benötigte Dosis liegt zwischen 0,15 und 0,3 mg Etomidat/kg Körpergewicht, entsprechend 0,075–0,15 ml/kg Körpergewicht Etomidat-®Lipuro.

Kinder bis 15 Jahre und ältere Patienten erhalten als Einzeldosis 0,15–0,2 mg Etomidat/kg Körpergewicht, entsprechend 0,075–0,1 ml/kg Körpergewicht Etomidat-®Lipuro. 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.

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 KG, entsprechend 0,15 ml/kg Körpergewicht Etomidat-®Lipuro) rasch, d. h. in 10 Sekunden, zu injizieren. Bei Bedarf ist diese Dosis mehrmals zu wiederholen.

**11. 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.

*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.

*Hinweise:*

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.

Entstehende Restmengen müssen verworfen werden.

Die Ampullen sind vor Gebrauch zu schütteln!

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 9. („Wichtigste Inkompatibilitäten“) zu achten ist.

Bei längerer kontinuierlicher Anwendung besteht die Gefahr einer vorübergehenden Nebennierenrindeninsuffizienz.

Bei Patienten mit manifestem Anfallsleiden oder erhöhter Krampfbereitschaft ist Etomidat-®Lipuro 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.

## 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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.

## 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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 ( $p < 0,00001$ ).

### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

#### Akute Toxizität

LD<sub>50</sub>-Werte sind sowohl von Etomidat in Lösung als auch von Etomidat-®Lipuro bekannt:

Spezies	LD <sub>50</sub> (mg/kg KG)		ED <sub>50</sub> (mg/kg KG)	Anwendungsbreite	
	L	E		L	E
Maus	29,5	37,0	1,0	29	37
Ratte	18,5	16,8	0,6	31	28
Meerschweinchen	7,1	—	0,1	50	—
Kaninchen	11,9	—	0,5	24	—
Hund	7,6	—	0,5	16	—

Legende:

L = Lösung; E = Etomidat-®Lipuro; Anwendungsbreite = LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>

#### 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 (Höchstdosis 5,0 mg/kg KG) und über 2 Wochen bei Hunden (Höchstdosis 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.

### 13.3 Pharmakokinetik

Aus der Literatur ist bekannt, daß die Halbwertszeit der Fettpartikel kurz ist. Nach der Injektion trennt sich Etomidat rasch von den Ölpartikeln, 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 Wirkzeiten. Statistisch abgesicherte Unterschiede konnten nicht festgestellt werden.

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

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

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

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 Plasmakonzentrationszeitkurven 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 ( $25 \pm 3$  %).

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-( $\alpha$ -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.

## 14. Sonstige Hinweise

Anwendung in der Schwangerschaft s. Abschnitt 5. („Gegenanzeigen“).

## 15. Dauer der Haltbarkeit

Etomidat-®Lipuro ist zwei Jahre haltbar und soll nach Ablauf des angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

## 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Vor Licht schützen!  
Nicht über 25 °C aufbewahren!

## 16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendetem Arzneimittel

Keine

## 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Emulsion zur Injektion  
Lieferbar als:  
10 Ampullen zu 10 ml  
10 × 10 Ampullen zu 10 ml

## 18. Stand der Information

Februar 1997

**19. Name oder Firma und Anschrift  
des pharmazeutischen  
Unternehmers**

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen  
Postfach 11 10 + 11 20  
34209 Melsungen  
Telefon: (0 56 61) 71-0

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der  
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55  
88322 Aulendorf