

Hypnomidate®

etomidato

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO**

Solução injetável em embalagens com 5 ampolas de 10 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**USO INTRAVENOSO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável contém 2 mg de etomidato.

Excipientes: água para injeção e propilenoglicol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propriedades Farmacodinâmicas**

O etomidato é um hipnótico de curta duração para uso intravenoso e de ampla margem de segurança. Em adultos, 0,2 - 0,3 mg/kg de peso corporal (cerca de 1 ampola de 10 mL de **Hypnomidate®**), induz hipnose em 10 segundos, que dura cerca de 5 minutos (ou geralmente mais tempo em pacientes pré-medicados com sedativos). A hipnose pode ser prolongada através de injeções adicionais de **Hypnomidate®**.

O etomidato, em níveis cerebrais adequados para produzir hipnose, apresenta propriedades anticonvulsivantes e protege o tecido cerebral das alterações celulares decorrentes de hipóxia ou anóxia. Entretanto, não produz efeitos analgésicos, o que impede seu uso sem associação com analgésicos. O etomidato é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado. Portanto, a recuperação é rápida e raramente é acompanhada por sonolência e tonturas. O etomidato tem efeitos mínimos sobre a função cardíaca e a circulação sanguínea. Não promove a liberação de histamina e não exerce influência sobre a função hepática.

Supressão da glândula supra-renal

O etomidato, quando utilizado para indução de anestesia, produz uma redução do cortisol e da aldosterona plasmática, que permanecem suprimidas por 6 a 8 horas. As suas concentrações, usualmente, retornam aos níveis basais dentro de 24 horas. O etomidato

parece ser um inibidor reversível específico da 11-beta-hidroilação da síntese de esteróides supra-renais.

Propriedades Farmacocinéticas

Perfil Plasmático

Após a administração intravenosa, a farmacocinética do etomidato pode ser descrita por um modelo tricompartmental, refletindo nos processos de distribuição, metabolismo e eliminação.

Distribuição

Aproximadamente 76,5% do etomidato encontra-se ligado a proteínas plasmáticas. O etomidato é rapidamente distribuído para o cérebro e outros tecidos. Seu volume de distribuição é de aproximadamente 4,5 L/kg.

Metabolismo e Eliminação

O etomidato é metabolizado no fígado.

Após 24 horas, 75% da dose administrada de etomidato é eliminada na urina como metabólitos. Somente 2% do etomidato é excretado pela urina sem modificação.

A meia-vida terminal do etomidato é de 3 a 5 horas e reflete sua lenta distribuição a partir do compartimento periférico profundo.

Relação concentração plasmática - efeito

A concentração plasmática mínima para indução de efeitos hipnóticos é em torno de 0,3 mcg/mL.

Populações especiais

Crianças: Em um estudo conduzido com 12 crianças (idades entre 7 e 13 anos, peso corpóreo entre 22 e 48 kg), o volume inicial de distribuição ajustado ao peso foi 2,4 vezes maior que em adultos (0,66 vs 0,27 L/kg) e o *clearance* do fármaco em crianças foi aproximadamente 58% maior que em adultos. Estes dados sugerem a necessidade de utilização de doses maiores em crianças que em adultos.

Disfunção hepática: Tem sido relatado o prolongamento da meia-vida de eliminação em pacientes com cirrose hepática que receberam etomidato em associação com fentanila. Uma redução na velocidade de infusão deve ser considerada nestes pacientes.

Idosos: O clearance do etomidato é menor em pacientes idosos (>65 anos) quando comparada a indivíduos mais novos. As concentrações plasmáticas iniciais são maiores em pacientes idosos devido ao volume de distribuição inicial menor nesses pacientes quando comparados aos pacientes jovens. Portanto, pode ser necessário reduzir a dose em pacientes idosos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Realizou-se um estudo em duas fases com pacientes sob procedimento doloroso de emergência. Na fase inicial foi considerada uma série retrospectiva de pacientes recebendo etomidato IV para a sedação e na segunda fase foram avaliadas as complicações relacionadas a esta sedação. O etomidato IV foi administrado em 9 pacientes durante a fase inicial do estudo e em 51 durante a fase descritiva, prospectiva. Dos 60 pacientes, em ambos os grupos de estudo, 59 (98%) obtiveram uma sedação adequada e o sucesso do procedimento foi alcançado para 56 pacientes (93%).¹

Um estudo foi realizado com 53 crianças com idade média de 9,7 anos, as quais receberam etomidato antes de redução de fratura ou luxação de grandes articulações. A dose média inicial e total de etomidato foi 0,20 mg/kg e 0,24 mg/kg. Na maioria dos casos (83%) a redução foi bem sucedida após apenas uma tentativa e não houveram eventos adversos importantes.²

Noventa e dois pacientes submetidos a cirurgia odontológica foram investigados e divididos em 2 grupos (um grupo recebeu etomidato e o outro recebeu um anestésico comparativo). No grupo do etomidato 23 pacientes receberam etomidato 0,2% em propilenoglicol e 23 pacientes receberam 0,3 mg/kg, sendo esta dose reduzida para 0,2 mg/kg quando os resultados de recuperação foram avaliados. O etomidato foi considerado adequado para este tipo de anestesia, pois apresentou mínimo efeito depressor cardiovascular e não esteve associado com liberação de histamina.³

Referências

1. Ruth W J., et al. Intravenous Etomidate for Procedural Sedation in Emergency Department Patients. *Academic Emergency Medicine*, 2001; 8(1): 13-18.
2. Dickinson R., et al. Etomidate for Pediatric Sedation Prior to Fracture Reduction. *Academic Emergency Medicine*, 2001; 8(1): 74-77.
3. Bolaressa H. and Holdcroft A. Methohexitone or Etomidate for Induction of Dental Anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1980; 27(6): 578.

INDICAÇÕES

Hypnomidate® é um hipnótico intravenoso de ação curta, indicado para a indução da anestesia geral. Esta pode ser mantida sem a associação com anestésicos inalatórios (anestesia inteiramente intravenosa), ou com a participação destes em proporções bastante limitadas. **Hypnomidate®** pode ser utilizado para anestesia geral, bem como um suplemento da anestesia regional.

Como agente de indução, **Hypnomidate®** é particularmente indicado para intervenções de curta duração (menos de 10 minutos), procedimentos diagnósticos e intervenções realizadas em ambulatório, quando se deseja recuperação rápida com boas condições de orientação, deambulação e equilíbrio.

Como o etomidato tem poucos efeitos sobre os parâmetros hemodinâmicos nas doses recomendadas (Veja os itens "Advertências" e "Reações Adversas"), seu uso é particularmente indicado em cirurgias cardíacas e em pacientes cardíacos.

CONTRA INDICAÇÕES

Hypnomidate® é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao etomidato ou aos excipientes da formulação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Hypnomidate® é uma solução aquosa pronta para uso que deve ser administrada por injeção intravenosa lenta.

POSOLOGIA

A dose hipnótica eficaz de **Hypnomidate®** se situa entre 0,2 e 0,3 mg/kg de peso corporal em um paciente adulto. Portanto, uma ampola é suficiente para se obter hipnose de 4 a 5 minutos de duração em adultos. Se necessário, esta dose poderá ser adaptada ao peso do paciente.

A dose total de **Hypnomidate®** não deve exceder o total de 3 ampolas (30 mL).

Como **Hypnomidate®** não possui atividade analgésica, é recomendada a administração de 1 a 2 mL de fentanila por via intravenosa, 1 a 2 minutos antes da injeção de **Hypnomidate®**.

A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente e os efeitos clínicos. Em idosos, uma única dose de 0,15 - 0,20 mg/kg de peso corporal deve ser administrada e a dose deverá ser ajustada de acordo com os efeitos observados (Veja o item "Advertências").

Em crianças com idade inferior a 15 anos, a dose deve ser aumentada: uma dose suplementar de até 30% da dose normal em adultos é muitas vezes recomendada para a obtenção da mesma profundidade e duração do sono, como obtido para adultos.

ADVERTÊNCIAS

A dose total de **Hypnomidate®** não deve exceder o total de 3 ampolas (30 mL).

As injeções de **Hypnomidate®** só devem ser administradas por via intravenosa. A anestesia com **Hypnomidate®** pode ser administrada a pacientes portadores de epilepsia, glaucoma ou porfiria, ou com história de hipertermia maligna sem riscos adicionais.

A indução com **Hypnomidate®** pode ser acompanhada de uma queda ligeira e transitória da pressão sanguínea, devido à diminuição da resistência vascular periférica, principalmente após administração prévia de outros agentes hipotensores (especialmente após a administração prévia de droperidol). Para alguns pacientes debilitados, nos quais a hipotensão pode ser prejudicial, devem ser tomadas as seguintes precauções:

- 1) Antes da indução deve-se obter acesso intravenoso para manutenção do volume sanguíneo circulatório.
- 2) Deve-se evitar ao máximo o uso de outros agentes indutores.
- 3) Deve-se proceder a indução com o paciente na posição supina.
- 4) O medicamento deve ser injetado lentamente (por exemplo 10 mL durante 1 minuto).

Quando **Hypnomidate®** é usado, um equipamento de ressuscitação deve estar disponível para tratar uma eventual apnéia.

As doses de indução de etomidato tem sido associadas a redução da concentração plasmática de cortisol e aldosterona (Veja o item "Propriedades Farmacocinéticas"). Esta redução não está associada a modificações nos sinais vitais ou evidência de aumento na mortalidade; no entanto, em pacientes submetidos a estresse grave, especialmente os que apresentam disfunção da glândula supra-renal, a suplementação com cortisol exógeno deve ser considerada. Em tais situações o estímulo da glândula supra-renal com ACTH não é útil. Supressão prolongada do cortisol e aldosterona endógenos podem ocorrer como consequência direta do etomidato administrado por infusão contínua ou em doses repetidas e que, portanto, deve ser evitado.

Em tais situações, a estimulação da glândula adrenal com ACTH não é útil.

Em pacientes com cirrose hepática, ou naqueles que tenham recebido neurolépticos, opióides ou agentes sedativos, a dose de etomidato deve ser reduzida.

Movimentos espontâneos podem ocorrer em um ou mais grupos de músculos, particularmente quando nenhuma pre-medicação foi administrada. Estes movimentos podem ser atribuídos a perda da inibição subcortical. Tais movimentos podem ser amplamente prevenidos pela administração intravenosa de pequenas doses de fentanila associada a droperidol ou diazepam 1 a 2 minutos antes da indução com **Hypnomidate®**.

Mioclonia e dores decorrentes da injeção, incluindo dor venosa, são observadas durante a administração de **Hypnomidate®**, especialmente quando injetada em veias de pequeno calibre, podem ser amplamente evitadas com a aplicação IV de uma dose baixa de um opióide apropriado, como a fentanila, 1 a 2 minutos antes da indução.

A administração de **Hypnomidate®** em infusão, com finalidade sedativa em unidades de terapia intensiva, provoca uma diminuição dos níveis plasmáticos de cortisol, podendo levar a uma diminuição da resistência orgânica ao stress e às infecções, principalmente em doentes com estado geral já comprometido. As consequências clínicas dessa situação podem ser controladas pela administração de doses suplementares de esteróides e pela cuidadosa proteção do paciente contra eventuais agentes infecciosos ou estressantes.

Recomendamos evitar o uso de **Hypnomidate®** em infusões prolongadas. A administração de **Hypnomidate®**, durante a fase de manutenção, leva a uma diminuição dos níveis de cortisol plasmático, que progride com o tempo de uso, mas permanece ainda dentro dos limites da normalidade, mas que retorna aos valores pré-anestésicos dentro de 3 a 4 horas após o final da infusão.

Esta situação parece originar distúrbios clinicamente importantes. Contudo, a administração do **Hypnomidate®** nas doses preconizadas para a indução, 0,2 a 0,3 mg/kg de peso corporal, dificilmente apresenta efeito depressor dos níveis plasmáticos do cortisol, quando comparado com a indução por outros agentes anestésicos. Entretanto, no pós-operatório imediato, os níveis de ACTH estão altos e o usual aumento dos níveis de cortisol - como também observado com outros agentes de indução - pode ser retardado até cerca de 3 horas.

Como **Hypnomidate®** não apresenta ação analgésica, analgésicos devem ser administrados durante procedimentos cirúrgicos.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Após procedimentos cirúrgicos de curta duração (até 15 minutos), o paciente recupera a consciência normal 30 a 60 minutos após acordar.

Após procedimentos de longa duração, a recuperação total da consciência acontece após 4 a 24 horas, dependendo da duração da cirurgia.

Gravidez (Categoria B) e Lactação

Os estudos realizados com **Hypnomidate®** em animais não revelaram quaisquer efeitos sobre a fertilidade, teratogênicos ou embriotóxicos primários. O emprego de doses tóxicas em ratas mostrou um decréscimo na sobrevivência dos filhotes. As vantagens terapêuticas do

uso do etomidato deverão ser analisadas contra os riscos eventuais da administração do produto durante a gravidez.

Durante anestesia obstétrica, o etomidato pode atravessar a barreira placentária. Os escores de Apgar de recém-nascidos cujas mães receberam etomidato são comparáveis àqueles de recém-nascidos cujas mães receberam outros agentes hipnóticos. Foi observada diminuição transitória nos níveis de cortisol, com duração de cerca de 6 horas, nos recém-nascidos cujas mães receberam etomidato; contudo, esse decréscimo não ultrapassou os níveis de normalidade.

Não se sabe se o etomidato é excretado no leite materno. Como vários medicamentos são excretados no leite humano, o **Hypnomidate®** deve ser administrado com muito cuidado à lactantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Hypnomidate® deve ser usado com cautela em pacientes idosos devido ao potencial para reduzir o débito cardíaco, relatado com doses maiores que as recomendadas (Veja o item "Posologia").

Em crianças com idade inferior a 15 anos, a dose deve ser aumentada: uma dose suplementar de até 30% da dose normal em adultos é muitas vezes recomendada para a obtenção da mesma profundidade e duração do sono, como obtido para adultos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os sedativos podem potencializar o efeito hipnótico do **Hypnomidate®**.

Efeito dos outros medicamentos sobre o etomidato

Tem sido relatada a redução da meia vida terminal do etomidato para aproximadamente 29 minutos após administração concomitante com alfentanila. O uso concomitante dos medicamentos deve ser feito com cuidado, pois a concentração de etomidato pode baixar a níveis inferiores ao limiar hipnótico

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com a fentanila IV. Quando o etomidato é administrado concomitantemente à fentanila IV, pode ser necessário reduzir a dose.

Efeito do etomidato sobre outros medicamentos

A administração concomitante de etomidato e cetamina, aparentemente, não tem efeitos significantes na concentração plasmática ou parâmetros farmacocinéticos da cetamina e de seu principal metabólito, a norcetamina.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Dados de Estudos Clínicos

A segurança do **Hypnomidate®** foi avaliada em 812 indivíduos que participaram de 4 estudos clínicos em regime aberto do **Hypnomidate®** utilizado para a indução de anestesia geral. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do **Hypnomidate®** e forneceram dados de segurança. As Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com **Hypnomidate®** nesses estudos são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Reações Adversas a Medicamentos relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com Hypnomidate® em 4 estudos clínicos do Hypnomidate®

Classe de Sistema/Órgão Reação Adversa	Hypnomidate® (n=812) %
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Discinesia	10,3
Mioclonia	2,1
Distúrbios Vasculares	
Dor na veia	7,6
Hipotensão	1,0
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
Apnéia	3,3
Hiperventilação	2,6
Estridor	2,5
Distúrbios Gastrointestinais	
Vômitos	2,1
Náusea	2,0
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
Erupção cutânea	1,2

Outras RAMs ocorridas em $< 1\%$ dos indivíduos tratados com **Hypnomidate®** em 4 estudos clínicos são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Reações Adversas a Medicamentos relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com Hypnomidate® em 4 estudos clínicos do Hypnomidate®

Classe de Sistema/Órgão	Reação Adversa
Distúrbios do Sistema Nervoso	
	Hipertonia
	Contrações musculares involuntárias
	Nistagmo
Distúrbios Cardíacos	
	Bradicardia
	Extrassístoles
	Extrassístoles ventriculares
Distúrbios Vasculares	
	Hipertensão
	Flebite
Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais	
	Tosse
	Soluços
	Hipoventilação
Distúrbios Gastrointestinais	
	Hipersecreção salivar
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	
	Eritema
Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo	
	Rigidez muscular
Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração	
	Dor no local da administração
Lesão, Envenamento e Complicações do Procedimento	
	Complicação anestésica
	Recuperação tardia da anestesia
	Analgesia inadequada
	Náusea devido ao procedimento

Dados Pós-Comercialização

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o **Hypnomidate®** são incluídas na Tabela 3. As frequências são fornecidas de acordo com a seguinte convenção:

Muito comuns	≥ 1/10
Comuns	≥ 1/100 e < 1/10
Incomuns	≥ 1/1.000 e < 1/100

Raras	$\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$
Muito raras	$< 1/10.000$, incluindo relatos isolados

Tabela 3: Reações Adversas ao Medicamento identificadas durante a experiência pós-comercialização com Hypnomidate® por categoria de frequência estimada das taxas de relato espontâneo

Distúrbios do Sistema Imunológico

Muito raras Hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática e reação anafilactóide)

Distúrbios Endócrinos

Muito raras Insuficiência adrenal

Distúrbios do Sistema Nervoso

Muito rara Convulsão incluindo convulsão do tipo grande mal)

Distúrbios Cardíacos

Muito raro Parada cardíaca, bloqueio átrio ventricular completo

Distúrbios Vasculares

Muito raro Choque, tromboflebite (incluindo tromboflebite superficial e trombose de veia profunda)

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Muito raro Depressão respiratória, broncoespasmo (incluindo casos fatais)

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Muito raro Síndrome de Stevens-Johnson e urticária

Distúrbios do tecido musculo-esquelético e conectivo

Muito rara Trismo

SUPERDOSE

Sintomas

Uma superdose de etomidato, administrada em bolus, aprofunda o sono e pode causar depressão respiratória e mesmo parada respiratória; neste caso, o suporte respiratório é obrigatório. Hipotensão tem sido observada em tais casos. Uma dose excessiva de

etomidato pode reduzir a secreção cortical, o que pode estar associado a desorientação e despertar tardio.

Tratamento

Além das medidas de suporte (por exemplo: respiração assistida), a administração de 50-100 mg de hidrocortisona (não ACTH) pode ser necessária.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura inferior a 25°C.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.0023

Resp. Téc. Farm.: Marcos R Pereira - CRF/SP nº 12.304

Fabricado por:

Janssen Pharmaceutica N.V.

Turnhoutseweg 30 Beerse, Bélgica

Importado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos – SP

CNPJ: 51780468000268

® Marca Registrada

SAC 0800 7011851

www.janssen-cilag.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

USO RESTRITO À HOSPITAIS.