

ETOMIDATO

Blau Farmacêutica S.A.
SOLUÇÃO INJETÁVEL
2 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09**etomidato****Medicamento genérico Lei n° 9.787, de 1999****APRESENTAÇÕES**

Solução injetável contendo 20 mg de etomidato em 10 mL. Embalagens contendo 5 ampolas ou 25 ampolas de 10 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da solução injetável contém:

etomidato..... 2 mg

Excipientes* q.s.p..... 1 mL

* Componentes não ativos: propilenoglicol, ácido clorídrico (para ajuste de pH quando necessário) e água para injetáveis.

D) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Etomidato 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. Etomidato pode ser utilizado para anestesia geral, bem como um suplemento da anestesia regional.

Como agente de indução, etomidato 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, seu uso é particularmente indicado em cirurgias cardíacas e em pacientes cardíacos.

2. 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 houve 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 bibliográficas

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.

3. 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 etomidato) 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 etomidato.

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-hidroxilação 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 os 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 Excreção

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

População pediátrica

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 a depuração 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.

Pacientes idosos

A depuração 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.

Insuficiência 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este produto é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao etomidato ou aos excipientes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

A indução com etomidato 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. Para alguns pacientes debilitados, nos quais a hipotensão pode ser prejudicial, devem ser tomadas as seguintes precauções:

- 1) Manter o paciente deitado durante a indução.
- 2) Assegurar acesso intravenoso para manutenção do volume sanguíneo circulatório.
- 3) Administrar etomidato através de uma injeção intravenosa lenta (por exemplo, 10 mL durante 1 minuto).
- 4) Se possível, evitar o uso de outros agentes indutores.

Quando etomidato é usado, um equipamento de ressuscitação deve estar disponível para tratar uma eventual apneia.

As doses de indução de etomidato têm sido associadas à redução da concentração plasmática de cortisol e aldosterona. 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 suprarrenal, a suplementação com cortisol exógeno deve ser considerada.

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 hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) não é útil.

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

Movimentos espontâneos podem ocorrer em um ou mais grupos de músculos, particularmente quando nenhuma pré-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 diazepam 1 a 2 minutos antes da indução com etomidato.

Mioclonia e dores decorrentes da injeção, incluindo dor venosa, são observadas durante a administração de etomidato, especialmente quando injetada em veias de pequeno calibre. Isto pode ser amplamente evitado com a aplicação IV de uma dose baixa de um opioide apropriado, como a fentanila, 1 a 2 minutos antes da indução.

A administração de etomidato 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 etomidato em infusões prolongadas. A administração de etomidato, 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 etomidato 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 etomidato não apresenta ação analgésica, analgésicos devem ser administrados durante procedimentos cirúrgicos.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Etomidato deve ser usado com cautela em pacientes idosos devido ao potencial para reduzir o débito cardíaco, relatado com doses maiores que as recomendadas.

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.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Mesmo que o paciente volte ao estado normal de alerta 30 a 60 minutos após acordar, recomenda-se que o paciente não dirija ou opere máquinas por pelo menos 24 horas após a administração de etomidato.

Gravidez

Em animais, não foram observados efeitos sobre a fertilidade, teratogênicos ou embriotóxicos primários. Etomidato só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial justificar os riscos ao feto.

Durante anestesia obstétrica, o etomidato atravessa 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.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O etomidato foi identificado no leite materno. O efeito do etomidato em recém-nascidos é desconhecido. A lactação deve ser descontinuada durante o tratamento e por um período de aproximadamente 24 horas após o tratamento com etomidato.

Fertilidade

Em estudo de reprodução em animais, os resultados mostraram que etomidato não apresenta qualquer efeito sobre a fertilidade, nas doses recomendadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os sedativos podem potencializar o efeito hipnótico do etomidato.

Pode ser necessário adaptar a dose de etomidato se você ingerir bebidas alcoólicas ou utilizar medicamentos regularmente, ou se você estiver tomando algum medicamento que torna as reações mais lentas (por exemplo, medicamentos para dormir, tranquilizantes, medicamentos para tratar doenças mentais).

Efeito dos outros medicamentos sobre etomidato

Tem sido relatada a redução da meia-vida terminal do etomidato para aproximadamente 29 minutos após administração concomitante com alfentanila. O uso concomitante de etomidato e alfentanila 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 por via intravenosa (IV). Quando o etomidato é administrado concomitantemente à fentanila IV, pode ser necessário reduzir a dose do etomidato.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar etomidato em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Solução límpida, incolor a levemente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Etomidato é uma solução aquosa pronta para uso que deve ser administrada por injeção intravenosa lenta. A ampola de 10 mL contém 20 mg de etomidato, ou seja, 2 mg de etomidato por mL.

A dose hipnótica eficaz de etomidato 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 etomidato não deve exceder o total de 3 ampolas (30 mL).

Como etomidato 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 etomidato.

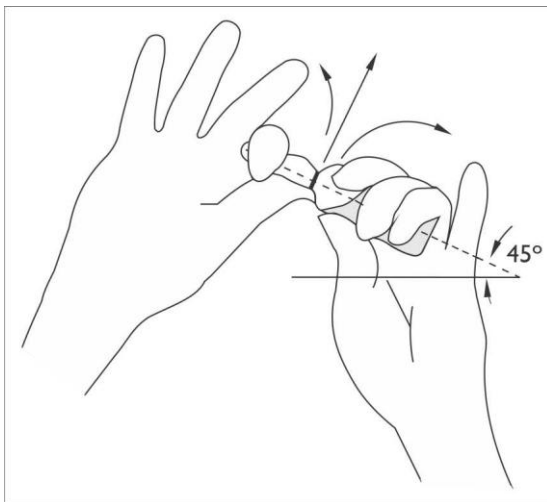
A dose deve ser ajustada de acordo com a resposta do paciente e os efeitos clínicos. Em idosos, uma única dose de 0,15 - 0,20 mg/kg de peso corporal deve ser administrada e a dose deverá ser ajustada de acordo com os efeitos observados.

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.

Modo de usar

Utilize luvas ao abrir a ampola.

- 1) Mantenha a ampola entre o polegar e o indicador, deixando livre a ponta da ampola.
- 2) Com a outra mão, segure a ponta da ampola colocando o indicador contra o pescoço da ampola, e o polegar em paralelo à identificação dos anéis coloridos.
- 3) Mantenha o polegar na ponta, quebre rapidamente a ponta da ampola enquanto segure firmemente a outra parte da ampola na mão.



Exposição acidental da pele deve ser tratada pela lavagem da área afetada com água. Evite o uso de sabonete, álcool, e outros materiais de limpeza que possam causar abrasões químicas ou físicas à pele.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Dados de estudos clínicos

A segurança do etomidato foi avaliada em 812 indivíduos que participaram de 4 estudos clínicos em regime aberto do etomidato utilizado para a indução de anestesia geral. Esses indivíduos receberam, no mínimo, uma dose do etomidato e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com etomidato nesses estudos, são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Reações adversas relatadas por $\geq 1\%$ dos indivíduos tratados com etomidato em 4 estudos clínicos de etomidato

Classe de Sistema/Órgão	Etomidato
Reação Adversa	(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

Apneia	3,3
Hiperventilação	2,6
Estridor	2,5

Distúrbios Gastrointestinais

Vômitos	2,1
Náuseas	2,0

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo

Erupção cutânea	1,2
-----------------	-----

Outras reações adversas ocorridas em < 1% dos indivíduos tratados com etomidato em 4 estudos clínicos são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2: Reações adversas relatadas por < 1 % dos indivíduos tratados com etomidato em 4 estudos clínicos de etomidato

Classe de Sistema/Órgão
Reação Adversa
Distúrbios do Sistema Nervoso

Hipertonia
Contrações musculares involuntárias
Nistagmo

Distúrbios Cardíacos

Bradycardia
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, Envenenamento e Complicações do Procedimento

Complicação anestésica

Recuperação tardia da anestesia

Analgesia inadequada

Náusea devido ao procedimento

Dados pós-comercialização

As reações adversas identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com o etomidato são listadas a seguir, a partir das taxas de relato espontâneo:

Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):

Distúrbios do Sistema Imunológico: Hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática e reação anafilatoide).

Distúrbios Endócrinos: Insuficiência adrenal.

Distúrbios do Sistema Nervoso: Convulsão (incluindo convulsão do tipo grande mal).

Distúrbios Cardíacos: Parada cardíaca, bloqueio átrio ventricular completo.

Distúrbios Vasculares: Choque, tromboflebite (incluindo tromboflebite superficial e trombose de veia profunda).

Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino: Depressão respiratória, broncoespasmo (incluindo casos fatais).

Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo: Síndrome de Stevens-Johnson e urticária.

Distúrbios do Tecido Musculoesquelético e Conjuntivo: Trismo.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Uma superdose de etomidato, administrada em bolus, aprofunda o sono e pode causar hipotensão, depressão da secreção cortical, depressão respiratória e mesmo parada respiratória. Se ocorrer parada respiratória, o suporte respiratório é obrigatório. Podem ocorrer, também, desorientação e despertar tardio.

Tratamento

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Satoro Tabuchi - CRF-SP nº 4.931

Reg. MS nº 1.1637.0076

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 nº 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 – Cotia – SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

R. Adherbal Stresser, 84

CEP 05566-000 – São Paulo – SP

Indústria Brasileira





Venda sob prescrição médica
Só pode ser vendido com retenção da receita
Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada em 11/09/2014.

7003388-01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2014	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	-	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	Todos	VPS	Todas