

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml, émulsion injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml d'émulsion contient	2 mg d'étomidate
10 ml d'émulsion (= 1 ampoule) contiennent	20 mg d'étomidate

Excipients à effet notoire :

Une ampoule (10 ml) d'émulsion injectable contient :

Huile de soja raffinée	1,0 g
Sodium (sous forme d'oléate de sodium)	0,23 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Émulsion injectable

Émulsion huile dans eau, de couleur blanc laiteux

pH	6,0 – 8,5
----	-----------

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Induction de l'anesthésie générale chez les adultes, bébés et enfants.
- En association avec un analgésique pour une anesthésie de courte durée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez tous les patients, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse individuelle et de l'effet clinique.

Les directives suivantes relatives à la posologie devraient être respectées :

Adultes et adolescents :

En règle générale, la dose hypnotique efficace est de 0,3 mg d'étomidate par kilo de masse corporelle, ce qui correspond à 0,15 ml d'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml par kilo de masse corporelle.

Par conséquent, une seule ampoule suffit normalement chez un patient adulte pour obtenir une durée de sommeil de 4 à 5 minutes.

L'effet hypnotique peut être prolongé par des injections complémentaires d'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml. Ne pas administrer plus que la quantité totale de 3 ampoules (30 ml).

Population pédiatrique

Chez les enfants de moins de 15 ans, il peut être nécessaire d'augmenter la dose : une dose complémentaire de 30 % de la dose normale pour les adultes est parfois nécessaire pour obtenir un sommeil aussi profond et aussi long que chez les adultes.

Patients âgés

Les patients âgés reçoivent une dose unique de 0,15 à 0,2 mg d'étomidate par kilo de masse corporelle. La dose doit être adaptée en fonction de l'effet (cf. rubrique 4.4).

Autres groupes de patients particuliers

Chez les patients atteints d'une cirrhose du foie et les patients qui ont déjà reçu des neuroleptiques, des opiacés ou des sédatifs, la dose d'étomidate doit être réduite.

Mode d'administration

Voie intraveineuse

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml doit être administré strictement par voie veineuse, de manière lente, habituellement en 30 secondes environ, en doses fractionnées si nécessaire.

L'injection intra-artérielle doit être évitée. L'injection paraveineuse provoque une douleur locale violente.

L'utilisation d'analgésiques narcotiques ou de diazépam comme prémédication et durant l'intervention chirurgicale réduira les mouvements musculaires spontanés incontrôlés (myoclonie) qui s'observent chez certains patients après l'administration d'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Comme l'étomidate n'a pas d'effet analgésique, il est conseillé d'administrer un opioïde, tel que le fentanyl, en intraveineuse, 1 à 2 minutes avant l'injection d'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le produit ne peut être utilisé que par des médecins habitués à pratiquer des intubations endotrachéales. L'équipement nécessaire à la respiration artificielle doit être disponible (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'étomidate, au soja ou aux arachides (voir aussi rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Une injection d'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml ne peut être administrée que par voie intraveineuse.

L'induction par Etomidate-Lipuro 2 mg/ml peut s'accompagner d'une légère baisse transitoire de la tension artérielle, due à une diminution de la résistance vasculaire périphérique (surtout après l'administration de dropéridol). Chez les patients affaiblis chez qui une hypotension peut être dangereuse, les mesures suivantes doivent être prises :

1. Avant l'induction, un accès intraveineux est nécessaire en vue du contrôle du volume sanguin.
2. Les autres agents d'induction doivent autant que possible être évités.
3. L'induction doit être pratiquée alors que le patient se trouve en position couchée.
4. Le médicament doit être injecté lentement (10 ml en 1 minute, par exemple).

L'étomidate inhibe la biosynthèse corticosurrénalienne des stéroïdes. Des doses d'induction uniques d'étomidate peuvent mener à une insuffisance surrénalienne transitoire et à une diminution des taux sériques

de cortisol et des taux d'aldostérone, insensibles à l'administration d'ACTH. Lorsque de l'étomidate est utilisé pour l'induction, l'augmentation post-opératoire du cortisol sérique observée après l'induction par thiopental est différée d'environ 3 à 6 heures (voir rubrique 5.1).

En cas d'inquiétude concernant des patients soumis à une tension importante, en particulier les patients atteints d'un dysfonctionnement corticosurrénalien, l'administration de cortisol exogène (50-100 mg d'hydrocortisone, par exemple) doit être envisagée. Dans un tel cas, la stimulation des glandes surrénales au moyen d'ACTH est inutile.

L'utilisation de longue durée ou l'administration de doses répétées d'étomidate lors de jours consécutifs doivent être évitées. L'utilisation d'étomidate pour le maintien de l'anesthésie doit donc être également évitée. Dans un tel cas, la stimulation des glandes surrénales au moyen d'ACTH est inutile.

L'étomidate doit être utilisé avec précaution chez les patients dont l'état est critique, y compris chez les patients présentant un sepsis.

Chez les patients atteints d'une cirrhose du foie et les patients qui ont déjà reçu des neuroleptiques, des opiacés ou des sédatifs, la dose d'étomidate doit être réduite.

Des mouvements spontanés peuvent se produire dans un ou plusieurs groupes musculaires, surtout lorsqu'une prémédication n'a pas été administrée (voir aussi rubrique 4.8). Ces mouvements sont attribués à la désinhibition sous-corticale (voir rubrique 5.1). Ils peuvent en grande partie être évités par l'administration intraveineuse de petites doses de fentanyl, en association avec du dropéridol ou du diazépam, 1 à 2 minutes avant l'induction par Etomidate-Lipuro 2 mg/ml (voir aussi rubrique 4.2).

Une myoclonie et une douleur locale, généralement légère, provoquée par l'injection sont observées lors de l'administration d'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml, en particulier lorsque celui-ci est administré sous une forme non diluée dans une veine fine. Ces phénomènes peuvent en grande partie être évités au moyen de l'administration intraveineuse d'une petite dose d'opioïdes adéquats, tels que du fentanyl, 1 à 2 minutes avant l'induction. Afin de réduire le risque de douleur locale, de grandes veines doivent être utilisées.

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés, car une diminution du débit cardiaque par minute, rapportée à des doses supérieures aux recommandations, est possible (voir rubrique 4.2).

Lors d'expérimentations animales, il a été démontré qu'Etomidate-Lipuro 2 mg/ml possède un potentiel porphyrogène. Par conséquent, il ne peut pas être administré à des patients présentant des anomalies héréditaires de la biosynthèse de l'hème, à moins qu'il n'existe aucune alternative plus sûre.

Précautions d'utilisation

Comme Etomidate-Lipuro 2 mg/ml ne possède pas d'action analgésique, des analgésiques adaptés doivent être utilisés pendant l'intervention chirurgicale. S'il est utilisé pour une narcose de courte durée, un analgésique puissant, tel que du fentanyl, doit être administré antérieurement ou simultanément à Etomidate-Lipuro 2 mg/ml (voir rubrique 4.2). Il convient également de tenir compte des instructions données aux rubriques 4.5 et 6.6.

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml ne peut être utilisé que par un médecin habitué à pratiquer des intubations endotrachéales.

Lorsque Etomidate-Lipuro 2 mg/ml est utilisé, un équipement de réanimation doit être disponible immédiatement afin de traiter une dépression respiratoire et une apnée éventuelle.

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium (sous forme d'oléate de sodium) par ampoule, ce qui signifie qu'il est en principe sans sodium.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'effet hypnotique de l'étomidate est renforcé par :

- les neuroleptiques,
- les opioïdes,
- les sédatifs,
- l'alcool.

L'induction par étomidate peut s'accompagner d'une légère diminution temporaire de la résistance périphérique susceptible de renforcer l'effet d'autres médicaments qui réduisent la tension artérielle.

Alfentanil

L'administration conjointe d'étomidate et d'alfentanil réduit la demi-vie terminale de l'étomidate à environ 29 minutes. La prudence s'impose lorsque les deux médicaments sont administrés simultanément, car les concentrations d'étomidate peuvent tomber sous le seuil hypnotique.

Fentanyl

La clairance plasmatique totale et le volume de distribution de l'étomidate diminuent d'un facteur 2 à 3, sans modification de la demi-vie, lorsqu'il est administré par intraveineuse simultanément à du fentanyl. Lorsque l'étomidate est administré par intraveineuse simultanément à du fentanyl, il peut être nécessaire de réduire la dose.

Kétamine

L'administration simultanée d'étomidate et de kétamine apparaît ne pas avoir d'effet significatif sur la concentration plasmatique et les paramètres pharmacocinétiques de la kétamine ni de son métabolite principal, la norkétamine.

Antagonistes adrénergiques, alpha-bloquants

La combinaison avec des anesthésiques généraux entraîne une augmentation de l'effet hypotenseur de ces substances.

Inhibiteurs calciques (Verapamil, Diltiazem)

La combinaison avec des anesthésiques généraux entraîne une augmentation de l'effet hypotenseur et un ralentissement auriculo-ventriculaire.

Inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)

Compte tenu des interactions dangereuses avec les anesthésiques généraux et les IMAO, les IMAO doivent normalement être arrêtés deux semaines avant l'intervention chirurgicale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation d'Etomidate-Lipuro durant la grossesse sont inexistantes. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Lors de l'administration de doses toxiques pour la mère à des rats, une diminution de la survie a été constatée.

Par mesure de précaution, il est recommandé de n'administrer Etomidate-Lipuro 2 mg/ml que de manière exceptionnelle aux femmes enceintes, lorsque le bénéfice possible l'emporte sur les risques pour le fœtus.

L'étomidate peut traverser la barrière placentaire lors de l'anesthésie obstétricale. Les scores d'Apgar des nouveau-nés dont la mère a reçu de l'étomidate sont comparables à ceux des bébés après l'administration d'autres hypnotiques. Une diminution transitoire du taux de cortisol, qui se maintient pendant 6 heures environ, a été observée chez les nouveau-nés après l'administration d'étomidate à la mère. Les taux réduits sont restés dans la plage normale.

Allaitement

L'étomidate est excrété dans le lait maternel. La prudence s'impose lorsque Etomidate-Lipuro 2 mg/ml est administré à une mère qui allaite.

Si Etomidate-Lipuro 2 mg/ml doit être administré pendant la période de l'allaitement, l'allaitement doit être interrompu et ne peut être repris qu'après 24 heures. Le lait maternel excrété pendant cette période doit être éliminé.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'étomidate a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il n'est pas recommandé d'utiliser des machines potentiellement dangereuses ou de conduire un véhicule au cours des 24 premières heures suivant l'administration.

Le rétablissement de la vigilance normale peut varier en fonction de la durée de l'intervention, de la dose totale d'étomidate administrée et de l'utilisation simultanée de médicaments. La décision d'autoriser la conduite de véhicules et l'utilisation de machines doit donc être prise par l'équipe de traitement post-anesthésie.

4.8. Effets indésirables

Comme la plupart des anesthésiques généraux, l'étomidate possède un effet sur les fonctions respiratoire et cardiovasculaire. Comme certains autres anesthésiques généraux, l'étomidate peut provoquer des mouvements musculaires involontaires. L'étomidate peut souvent avoir une influence sur les fonctions corticosurréaliennes.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables				
	Catégorie de fréquence				
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire					Hypersensibilité ¹ (telle que choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde)
Affections endocriniennes	Diminution du cortisol				Insuffisance corticosurrénalienne
Affections du système nerveux	Dyskinésie	Myoclonie	Hypertonie, contractions musculaires involontaires, nystagmus, tremblements		Convulsions (notamment de type grand mal)
Affections cardiaques			Bradycardie, extrasystoles, extrasystoles ventriculaires		Arrêt cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire complet
Affections vasculaires		Hypotension	Hypertension		Choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Apnée ² , hyperventilation, respiration sifflante	Hypoventilation, hoquet, toux	Laryngospasmes	Dépression respiratoire ² , bronchospasmes (notamment à l'issue fatale)
Affections gastro-intestinales		Vomissements, nausées	Hypersécrétion salivaire		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Érythème		Syndrome de Stevens-Johnson, urticaire
Affections musculo-			Raideur musculaire		Trismus

squelettiques et systémiques					
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur au site d'injection		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Complications de l'anesthésie, rétablissement retardé après l'anesthésie, analgésie inadaptée, nausées liées à la procédure		

- 1) Après l'administration d'étomidate, la libération d'histamine a été observée. Etomidate-Lipuro 2 mg/ml contient de l'huile de soja pouvant provoquer des réactions allergiques dans de rares cas.
- 2) Une dépression respiratoire et une apnée peuvent notamment se produire après l'administration de doses élevées d'étomidate en association avec des dépresseurs centraux. Chez les patients à partir de 55 ans, en particulier, la dépression respiratoire et l'apnée peuvent être prévenues après l'administration de doses dépassant la dose maximale recommandée de 0,2 mg d'étomidate par kilo de masse corporelle.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

Une surdose d'étomidate, administrée sous forme de bolus, donne lieu à un sommeil plus profond et peut provoquer une dépression respiratoire, voire un arrêt respiratoire, exigeant une assistance respiratoire adéquate.

Une hypotension a également été observée dans de tels cas.

Un surdosage peut réduire la sécrétion corticale. Une désorientation et un réveil retardé peuvent y être associés.

Traitement

Le traitement dépend de la nature et de la gravité des symptômes et consiste, notamment, en une assistance respiratoire, si nécessaire.

Outre des mesures de soutien (de la respiration, par exemple), l'administration de 50 à 100 mg d'hydrocortisone (pas d'ACTH) peut être nécessaire.

Les appareils et médicaments normalement nécessaires lors des procédures d'anesthésie générale doivent être disponibles durant l'administration d'Etomidate-Lipuro.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres anesthésiques généraux, code ATC : N01AX07.

Mécanisme d'action, effets pharmacodynamiques

L'effet de l'étomidate débute rapidement et la durée de l'effet hypnotique est brève compte tenu de la redistribution et de l'inactivation métabolique. Une dose unique de 0,3 mg/kg de masse corporelle provoque la perte de conscience en 30 à 60 secondes et induit une narcose de 3 à 5 minutes, suivie par un sommeil.

Autres effets pharmacologiques

L'étomidate déprime la fonction du cortex surrénal. L'étomidate inhibe la production de cortisol surrénalien, en bloquant de manière réversible l'hormone 11- β -hydroxylase de synthèse des stéroïdes. La suppression du cortisol ne réagit pas à l'ACTH et dure jusqu'à 8 heures après l'administration d'une dose unique de 0,3 mg/kg d'étomidate. L'inhibition de la synthèse du cortisol est réversible et dépend de la concentration d'étomidate dans le plasma.

Des mouvements musculaires involontaires observés après l'administration d'étomidate sont la conséquence de la désinhibition des excitations diencephaliques physiologiques similaires à la myoclonie pendant le sommeil physiologique.

Comme rapporté, l'étomidate possède des propriétés anticonvulsives et un effet protecteur sur les cellules cérébrales contre les dommages hypoxiques.

Comme l'étomidate ne possède pas d'effet analgésique, l'administration simultanée d'un analgésique est nécessaire lors de toutes les interventions chirurgicales.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Comme Etomidate-Lipuro 2 mg/ml est administré par voie intraveineuse, sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution

L'étomidate se sépare des particules d'huile rapidement après l'injection, comme le montre la concentration plasmatique d'étomidate comparable à celle d'une formulation dans l'eau.

La liaison de l'étomidate aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine) est d'environ 75 % et est réduite en cas de dysfonctionnement rénal ou de lésions hépatiques chroniques.

L'étomidate est distribué rapidement au cerveau et aux autres tissus.

Le volume total de la distribution est d'environ 4,5 l/kg.

La distribution rapide du compartiment central vers un compartiment périphérique et un compartiment périphérique profond, ainsi que la vitesse d'élimination élevée, font diminuer la concentration plasmatique rapidement environ 30 minutes après une administration unique. La concentration plasmatique diminue ensuite moins rapidement.

Biotransformation et élimination

La première étape de la biotransformation est l'hydrolyse de l'ester d'éthyle dans le foie. Une petite quantité est également soumise à la N-désalkylation oxydative. Tous les métabolites connus sont inactifs du point de vue pharmacologique.

La demi-vie d'élimination est relativement longue (demi-vie d'élimination terminale : 2 à 5 heures), malgré une vitesse élevée d'extraction hépatique due à une redistribution trop lente de l'étomidate à partir du compartiment périphérique profond.

Environ 75 % de la dose administrée d'étomidate sont excrétés dans l'urine dans un délai de 24 heures, principalement sous forme de métabolites. D'autres voies d'excrétion jouent un rôle mineur.

Le principal métabolite dans l'urine (environ 80 %) est le produit de l'hydrolyse de l'étomidate, à savoir l'acide R-(+)-1-(alpha-méthylbenzyle)-5-imidazolcarboxylique. Seuls 2 % de l'étomidate sont excrétés sous une forme non modifiée dans l'urine.

La demi-vie des particules lipidiques est brève.

Une accumulation n'a pas été observée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études publiées chez l'animal (y compris chez les primates) à des doses aboutissant à une anesthésie légère à modérée montrent que l'utilisation d'agents anesthésiques au cours de la période de développement cérébral rapide ou de synaptogenèse entraîne une perte cellulaire dans le cerveau en cours de développement, qui peut être associée à des déficits cognitifs durables. La pertinence clinique de ces observations précliniques n'est pas connue.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Huile de soja raffinée
Triglycérides à chaîne moyenne (TCM)
Glycérol
Phospholipides d'œuf pour préparations injectables
Oléate de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Etomidate-Lipuro ne peut pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Non ouvert
2 ans

Après la première ouverture
Doit être utilisé immédiatement, voir rubrique 6.6.

Après reconstitution/dilution
Sans objet

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas congeler.

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Durée de conservation après première ouverture de l'ampoule : voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le produit est fourni dans des ampoules en verre incolore (verre de type I, Ph. Eur.) d'une contenance de 10 ml.

Présentation : boîte de 10 ampoules de 10 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et autres instructions

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les ampoules doivent être agitées avant emploi, afin de garantir une distribution homogène. Utiliser uniquement si l'émulsion est homogène et de couleur blanc laiteux après l'agitation de l'ampoule. Si deux couches sont visibles après l'agitation de l'ampoule, celle-ci ne doit pas être utilisée.

Ne pas utiliser si l'ampoule est abîmée.

Etomidate-Lipuro ne contient pas de conservateurs antimicrobiens. L'émulsion doit être prélevée dans des conditions stériles et injectée immédiatement après l'ouverture de l'ampoule, car les émulsions lipidiques peuvent favoriser la prolifération des micro-organismes.

Les restes d'émulsion éventuels doivent être éliminés.

Les médicaments donnés simultanément à Etomidate-Lipuro 2 mg/ml, tels qu'un analgésique, doivent être administrés par la même voie de perfusion ou par une canule veineuse distincte.

Etomidate-Lipuro 2 mg/ml peut être injecté dans les voies de perfusion d'une solution de chlorure de sodium isotonique arrêtée temporairement.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Allemagne
Tél. : +49-5661-71-0
Fax : +49-5661-71-4567

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE190233

Mode de délivrance

Sur prescription médicale.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

- Date de première autorisation : 19/01/1998
- Date de renouvellement de l'autorisation : 29/01/2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2024

Date d'approbation du texte : 12/2024