

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Thiopental Panpharma 0.5 g injektiokuiva-aine, liuosta varten
Thiopental Panpharma 1 g injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää tiopentaalinatriumia ja natriumkarbonaattia, joka vastaa 0,5 g:aa tiopentaalinatriumia
Yksi pullo sisältää tiopentaalinatriumia ja natriumkarbonaattia, joka vastaa 1 g:aa tiopentaalinatriumia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 0,5 g:n injektiopullo tiopentaalinatriumia sisältää 56 mg natriumia (2,5 mmol).

Yksi 1 g:n injektiopullo tiopentaalinatriumia sisältää 113 mg natriumia (4,9 mmol).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.
Kellertävän valkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Laskimoon annettava anestesia-aine.

Yleisanestesian induktioon ja lisälääkkeenä hypnoosin aikaansaamiseen tasapainotetun anestesian aikana yhdessä muiden anestesia-aineiden, kuten analgeettien ja lihasrelaksanttien, kanssa.

Lisälääkkeenä eri syistä johtuvien vaikeahoitoisten kouristuskohtausten hallintaan, mukaan lukien paikallisanesteettien käytöstä johtuva kouristelu.

Kohonneen kallonsisäisen paineen alentamiseen, jos potilas on kontrolloidussa ventilaatiossa

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tiopentaalin käyttö on rajoitettu vain anestesiologiaan perehtyneen hoitohenkilökunnan käyttöön.

Lääkevalmisteen annon aikana on aina oltava saatavilla anestesia-aineiden käyttöön perehtynyt henkilö. Jatkuvässä annossa tiopentaalin vaikutuksen kesto pitkittyy; lääkevalmisteen annon aikana on koko ajan oltava saatavilla anestesia-aineiden käyttöön perehtynyt henkilökunta.

Aikuisten tavanomainen induktioannos on 4–6 mg/kg, mutta yksilöllinen vaste lääkkeeseen vaihtelee siinä määrin, ettei kiinteää annostusta voida määrittellä. Lääke tulee titrata potilaan tarpeen mukaan, mikä määritellään iän, sukupuolen, painon ja potilaan yleistilan mukaan. Jos potilaan yleistila on huono, annosta on yleensä pienennettävä ja titrattava varoen. Nuoremmat potilaat tarvitsevat suurempia annoksia suhteessa keski-ikäisiin ja iäkkäisiin potilaisiin nähden, koska vanhempien potilaiden lääkeainemetabolia on hitaampi. Tarve on kummallakin sukupuolella sama ennen puberteettia, mutta aikuiset naiset tarvitsevat vähemmän kuin aikuiset miehet. Annos on yleensä suhteessa painoon ja ylipainoiset potilaat

tarvitsevat suurempia annoksia kuin samanpainoiset suhteellisen liihat potilaat.

Testiannos

Pienen 25–75 mg (1–3 ml 2,5-prosentista liuosta) suuruisen testiannoksen antaminen injektiona laskimoon on suositeltavaa, jotta voidaan arvioida siedettävyyttä tai epätavallista herkkyyttä tiopentaalille. Anto on sen jälkeen keskeytettävä vähintään 60 sekunniksi potilaan reaktioiden tarkkailemiseksi. Jos potilaalle kehittyy odottamattoman syvä anestesia tai jos ilmaantuu hengityslamaa, seuraavat vaihtoehdot on huomioitava:

1. Potilas saattaa olla poikkeuksellisen herkkä tiopentaalille.
2. Liuoksen pitoisuus saattaa olla oletettua suurempi.
3. Potilas saattaa olla saanut liikaa esilääkitystä.

Jos testiannos aiheuttaa paikallista tai alueellista kipua, ekstravasaatiota tai injektion antoa valtimoon on syytä epäillä (ks. kohta 4.4).

Käyttö anestesian aikana

Terveille 60–80 kg:n painoisille naisille tai miehille voidaan saada aikaan kohtalaisen hidas induktio antamalla 50–75 mg tiopentaalia injektiona 20–40 sekunnin välein, potilaan vasteesta riippuen. Kun anestesia on alkanut, annetaan injektiona lisäannoksia 25–50 mg aina, kun potilas liikkuu. Injektio suositellaan antamaan hitaasti hengityslaman ja yliannoksen mahdollisuuden minimoimiseksi.

Tavoitteena on pienin annos, jolla päästään kirurgiseen tavoitteeseen. Jokaisen injektion jälkeen esiintyy tyypillisesti hetkellistä apneaa, ja suurempien annosten jälkeen esiintyy etenevää hengitystaajuuden hidastumista. Pulssi säilyy normaalina tai tihenee hieman ja palautuu normaaliksi. Lihakset relaksoituvat noin 30 sekuntia sen jälkeen, kun tajuttomuus on saavutettu, mutta tämä vaikutus saattaa peittyä, jos potilaalle annetaan luustolihasia relaksoivaa ainetta.

Leukalihastonus on melko luotettava indikaattori. Pupillit saattavat laajentua, mutta supistuvat myöhemmin. Herkkyys valolle häviää tavallisesti vasta, kun anestesian syvyys on riittävä kirurgisen toimenpiteen suorittamiseksi. Nystagmus ja divergoiva karsastus ovat tyypillisiä anestesian alkuvaiheessa, mutta kun saavutetaan kirurgisen toimenpiteen vaatima anestesian taso, silmät sijaitsevat keskellä ja paikoillaan. Sarveiskalvon ja sidekalvon refleksit häviävät kirurgisen toimenpiteen vaatiman anestesian aikana.

Kun tiopentaalia käytetään ainoana anestesia-aineena, haluttu anestesiataso voidaan säilyttää antamalla injektiona toistuvasti pieniä annoksia tarvittaessa tai antamalla valmistetta jatkuvana infuusiona pitoisuuksina 0,2 tai 0,4 % (ks. kohta 6.6). Tietoa liuosten valmistamisesta, katso kohta 6.6.

Jatkuvana infuusiona annettaessa anestesian syvyyteen voidaan vaikuttaa infuusionopeutta säätämällä.

Pediatriset potilaat

Annossuosituksukset on tarkoitettu terveille pediatrisille potilaille, ja annoksia voi olla tarpeen muuttaa esimerkiksi olemassa olevan sairauden tai esilääkityksen perusteella.

Vastasyntyneet	i.v. 3 - 4 mg/kg, sitten 1 mg/kg tarvittaessa.
Vauvat	i.v. 5 - 8 mg/kg, sitten 1 mg/kg tarvittaessa.
Lapset	i.v. 5 - 6 mg/kg, sitten 1 mg/kg tarvittaessa.

Pediatrisen luokituksen mukaan ehdotetut annokset ovat vain suuntaa antavia. Varsinainen annostus määritetään yksilöllisesti ja titrataan lapsen iän, kehityksen ja yleistilan mukaan.

Käyttö kouristusiloissa

75–125 mg (3–5 ml 2,5-prosentista liuosta) annetaan mahdollisimman pian kouristelun alettua. Lisäannoksia voidaan tarvita paikallisanesteetin käytöstä johtuvan kouristelun saamiseksi hallintaan.

Kouristustiloja voidaan hallita myös muilla hoidoilla, kuten antamalla diatsepaamia laskimoon tai rektaalisesti.

Pediatriiset potilaat

Aluksi annetaan 2 mg/kg laskimoon, minkä jälkeen annos titrataan yksilöllisesti, kunnes riittävä kliininen teho saavutetaan. Maksimiannos on 5 mg/kg/h, ja sitä ei saa ylittää.

Käyttö neurologisilla potilailla, joilla kallonsisäinen paine on kohonnut

Kallonsisäisen paineen alentamiseen voidaan antaa jaksottaisia bolusinjektioita annoksella 1,5–3 mg/kg, jos ventilaatio on kontrolloitu.

Pediatriiset potilaat

Tiopentaalin turvallisuutta kohonneen kallonsisäisen paineen hoidossa pediatriisilla potilailla ei ole vielä varmistettu.

Maksan vajaatoiminta

Annosta on pienennettävä, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Tiopentaalia on käytettävä varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Tämän lääkkeen saa antaa vain laskimoon. Varovaisuutta on noudatettava laskimoon annon varmistamiseksi (ks. kohta 4.4). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Infuusion saa antaa vain keskuslaskimokatetrin kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys barbituraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tiopentaalia ei saa käyttää, jos potilaalla on ahtauttava hengitystiesairaus, akuutti astma, vaikea sokki tai lihasdystrofia. Mitään barbituraattia ei saa käyttää, jos potilaalla on porfyria.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tiopentaali saattaa aiheuttaa riippuvuutta.

Pidä intubaatiövälaineet, happi ja elvytysvälineet heti saatavilla.

Jos potilaan kallonsisäinen paine on kohonnut tai potilaalla on astma, valmisteen käytössä oltava varovainen.

Jos valmistetta käytetään tällaisissa tilanteissa, annosta on pienennettävä ja valmiste on annettava hitaasti.

Käyttö neurologisilla potilailla, joilla kallonsisäinen paine on kohonnut

Tiopentaalin käyttöön liittyen on raportoitu voimakasta tai vaikeahoitoista hypokalemiaa infuusion aikana. Infuusion lopettamisen jälkeen voi esiintyä kimmovasteena (ns. rebound-ilmiö) voimakasta hyperkalemiaa. Kimmovasteena ilmenevän hyperkalemian mahdollisuus tulisi ottaa huomioon lopetettaessa tiopentaalin käyttö.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on mahdollinen hengitysvajaus, kuten tiloissa, joihin liittyy suun, leuan ja nielun tulehdus.

Kardiorespiratorinen lama

Tiopentaalinatrium aiheuttaa hengityslamaa ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä. Se saattaa kiihdyttää akuuttia verenkierron romahtamista sydän- ja verisuonitautia ja erityisesti konstriktiivista

perikardiittia sairastavilla potilailla. Varovaisuutta on noudatettava myös vaikean sydän- ja verisuonitaudin, vaikean hengityselinsairauden tai eri syistä johtuvan korkean verenpaineen yhteydessä.

Erityinen varovaisuus on tarpeen

Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tiopentaalinatriumia potilaille, joilla on seuraavia tiloja: hypovolemia, vaikea verenvuoto, palovamma, sydän- ja verisuonitauti, myasthenia gravis, lisämunuaiskuoren vajaatoiminta (myös kortisonilla hallittu), kakeksia, kohonnut kallonsisäinen paine tai kohonnut veren ureapitoisuus.

Annosta on pienennettävä

Pienempien annosten antamista suositellaan, jos potilaalla on sokki, nestehukka, vaikea anemia, hyperkalemia, toksemia, aineenvaihduntahäiriö, kuten tyreotoksikoosi, myksedeema tai diabetes.

Suuremmat annokset

Annoksia voi olla tarpeen suurentaa, jos potilaalla on alkoholi- tai huumeriippuvuus tai niiden ongelmakäyttöä. Näissä tilanteissa on suositeltavaa käyttää lisäanalgesiaa.

Maksan vajaatoiminta

Tiopentaalinatrium metaboloituu pääasiassa maksassa, joten annostusta on pienennettävä, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Munuaisten vajaatoiminta

Barbituraatteihin kuuluvia anestesia-aineita on käytettävä varoen, jos potilaalla on vaikea-asteinen munuaissairaus. Annoksia on syytä pienentää myös iäkkäille sekä potilaille, jotka ovat saaneet esilääkityksenä narkoottisia kipulääkkeitä.

Jos potilaalla on olemassa olevia sairauksia

Jos potilaalla on pitkäaikaisia lääkityksiä, kuten asetyylisalisyylihappo, suun kautta otettavat hyytymisenestolääkkeet, estrogeenit, MAO:n estäjät tai litium, niiden annoksia voidaan joutua muuttamaan tai lääkitys lopettamaan ennen elektiiivistä leikkausta. Diabetesta tai verenpainetautia sairastavien potilaiden hoitoon voidaan joutua tekemään muutoksia ennen anestesiaa (ks. kohta 4.5).

Alle 2,0 %:n tiopentaalipitoisuudet voivat aiheuttaa hemolyysin.

Ekstravaskulaarinen infiltraatio

Injektion antamista laskimon ulkopuolelle on vältettävä. Neulan sijainti laskimon lumenissa on varmistettava huolellisesti ennen tämän lääkkeen injektion antamista laskimoon. Injektion antaminen laskimon ulkopuolelle saattaa aiheuttaa kudosten kemiallista ärsytystä, joka vaihtelee vähäisestä kosketusarkuudesta verisuonikouristukseen, laaja-alaiseen nekroosiin, vaikeaan kipuun ja ihon irtoamiseen. Tämä johtuu lähinnä lääkkeen kliinisten pitoisuuksien suuresta emäksisyydestä (pH 10–11). Jos ekstravasaatio tapahtuu, paikallista ärsytystä voidaan vähentää antamalla injektiona paikallisesti 1-prosenttista lidokaiinia kivunlievitykseen ja lisäämään vasodilataatiota. Alueen lämmittäminen paikallisesti saattaa myös edistää paikallista verenkiertoa ja infiltraatin poistumista (ks. kohta 4.8).

Injektio valtimoon

Injektion antaminen vahingossa valtimoon on mahdollista, etenkin jos potilaalla on poikkeava pinnallinen valtimo kyynärtaivekuopan mediaalipuolella. Lääkkeen antoon valittavan laskimon alue on palpoitava sykkivän suonen löytämiseksi. Valtimoon tahattomasti annettu injektio saattaa aiheuttaa valtimospasmin ja voimakasta kipua valtimoa pitkin sekä käsivarren ja sormien muuttumisen valkoiseksi. Asianmukaiset hoitotoimenpiteet on aloitettava heti, jotta voidaan välttää mahdollisen kuolion kehittyminen. Tämän komplikaation hoitoon suositellut menetelmät riippuvat oireiden vaikeusasteesta (ks. kohta 4.8).

Seuraavia toimenpiteitä suositellaan (tutkimuksia ei ole tehty):

1. Laimenna lääkettä poistamalla kiristyside ja mahdollisesti kiristävät vaatteet.
2. Jätä laskimokanyyli paikoilleen, jos mahdollista.
3. Injisoi valtimoon laimennettua papaveriiniliuosta tai lidokaiinia, jotta sileälihasspasmi estyy.
4. Puuduta tarvittaessa hartiapunos ja/tai kaula-rintakehähermosolmu, jotta kipu lievittyy ja kollateraaliverenkierron avautuminen helpottuu. Papaveriini voidaan haluttaessa injisoida valtimoon solisluun alle.
5. Anna hepariinia veritulppien muodostumisen estämiseksi, ellei se ole muutoin vasta-aiheista.
6. Harkitse alfareseptorin salpaajan, kuten fentolamiinin, antamista infiltraationa vasospastiselle alueelle.
7. Anna muuta oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan.

Tämä lääkevalmiste sisältää 56 mg (tai 2,5 mmol) natriumia per annos 0,5 g:n injektiopullosta ja 113 mg (tai 4,9 mmol) natriumia per annos 1 g:n injektiopullosta. Tämä vastaa 2,8 % (0,5 g:n injektiopullo) ja 5,6 % (1 g:n injektiopullo) WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Tiopentaalinatriumilla on osoitettu olevan yhteisvaikutuksia sulfapuratsolin kanssa. Pienemmät aloitusannokset saattavat olla tarpeen riittävän anestesian saavuttamiseksi, mutta myös toistuvia annoksia voidaan tarvita anestesian ylläpitämiseksi.

Ruoansulatuskanavan lääkkeet

Metoklopramidi ja droperidoli pienentävät anestesian aikaansaamiseen tarvittavaa tiopentaalinatriumin annosta.

Anestesia-aineiden käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa (esim. esilääkityksessä) saattaa johtaa keskushermostoon kohdistuviin synergisiin vaikutuksiin ja joissakin tapauksissa yleisanesteetin annosta on pienennettävä. Tiopentaalilla suoritettavan anestesian induktion aikana ilmenevää bradykardiaa on raportoitu potilailla, jotka saavat myös fentanyyliä.

Bentsodiatsepiinit

Midatsolaami voimistaa tiopentaalinatriumin anesteettista vaikutusta.

Probenesidi

Esihoito probenesidillä voimistaa tiopentaalinatriumilla saavutettavaa anestesiaa.

Angiotensiini II:n reseptorin salpaajat

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan angiotensiini II:n reseptorin salpaajien kanssa.

Bakteerilääkkeet

Yleisanesteetit saattavat voimistaa isoniatsidin maksatoksisuutta; sulfonamidit tehostavat tiopentaalinatriumin vaikutuksia; yliherkkyyden kaltaisia reaktioita voi esiintyä, kun yleisanesteettaja annetaan laskimoon annettavan vankomysiinin kanssa.

Masennuslääkkeet

Suurentunut rytmihäiriöiden ja hypotension riski, kun yleisanesteetteja annetaan

trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa. Hypotensiota ja hypertensiota on havaittu MAO:n estäjien kanssa käytettäessä.

Psykyklilääkkeet

Potilailla, jotka saavat hoitoa fenotiatsiineihin kuuluvilla psykyklilääkkeillä, voi esiintyä voimakkaampaa verenpaineen laskua. Tietyt fenotiatsiinit, erityisesti prometatsiini, voivat myös lisätä barbituraatteihin kuuluvien anestesia-aineiden aiheuttamaa eksitatoristen ilmiöiden ilmaantumista; syklytsiinillä saattaa olla samanlainen vaikutus. Tiopentaalinatrium saattaa myös voimistaa sedatiivisia ominaisuuksia.

Diatsoksidi

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan diatsoksidin kanssa.

Diureetit

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan diureettien kanssa.

Metyylidopa

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan metyyliidopan kanssa.

Moksonidiini

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan moksonidiinin kanssa.

Nitraatit

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan nitraattien kanssa.

Verisuonia laajentavat verenpainelääkkeet

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan hydraalatsiinin, minoksidiliin tai nitroprussidin kanssa.

On huomioitava, että tiopentaalilla on yhteisvaikutuksia beetasalpaajien ja kalsiumantagonistien kanssa, mikä aiheuttaa verenpaineen laskua.

ACE:n estäjät

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan ACE:n estäjien kanssa.

Adrenergiset neuronien salpaajat:

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan adrenergisten neuronien salpaajien kanssa.

Alfasalpaajat

Voimistunut hypotensiivinen vaikutus, kun yleisanesteetteja annetaan alfasalpaajien kanssa.

Rohdosvalmisteet:

Eläintutkimusten perusteella virmajuuri ja mäkikuisma saattavat pidentää tiopentaalinatriumin vaikutusta.

Analgeetit

Esihoito asetyylisalisyylihapolla voimistaa tiopentaalinatriumilla saavutettavaa anestesiaa. Opioidianalgeetit voivat voimistaa barbituraatteihin kuuluvien anestesia-aineiden hengitystä lamaavaa vaikutusta ja anestesia-aineen annosta voi olla syytä pienentää. Tiopentaalinatrium saattaa vähentää petidiinin analgeettista vaikutusta.

Opioidit tehostavat hengitystä lamaavaa vaikutusta. Vaikutusta voimistavat alkoholi, hypnootit, keskushermostoon vaikuttavat lihasrelaksantit, anksiolyytit, psykoosilääkkeet ja antihistamiinit.

Tiopentaalilla on yhteisvaikutuksia opioidianalgeettien (heikentynyt herkkyys kivulle) ja sufentaniilin (vähentää annosriippuvaisesti barbituraattien tarvetta anestesian induktion yhteydessä) kanssa. Annosta voi olla tarpeen suurentaa potilaille, joilla on alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Barbituraattien ja ketiapiinin samanaikainen käyttö saattaa pienentää seerumin ketiapiinipitoisuutta.

Barbituraatit lisäävät entsyymi-induktion takia androgeenien, joidenkin epilepsialääkkeiden, felodipiinin, glukokortikoidien, metronidatsolin, oraalisten antikoagulanttien ja estrogeenin eliminaatiota pienentäen näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.

Barbituraatit estävät oraalisten diabeteslääkkeiden (sulfonyyliureat) hypoglykeemistä vaikutusta. Barbituraatit estävät bronkodilaattoreiden (aminofylliinin) vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On osoitettu, että tiopentaalia voi käyttää raskauden aikana ilman haittavaikutuksia. Lääkärin on kuitenkin pidettävä mielessä, että lääkettä saa käyttää vain, jos sen odotetut hyödyt ylittävät sen riskit.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Imetys

Tiopentaali läpäisee istukkaesteen helposti ja sitä erittyy rintamaitoon. Imetys on siksi väliaikaisesti keskeytettävä (vähintään 12 tunniksi) tai rintamaito pumpattava ennen anestesian induktiota.

Hedelmällisyys

Tiopentaalin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tällä lääkkeellä on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka potilaat heräävät tämän lääkkeen käytön jälkeen nopeasti, postoperatiivinen huimaus, desorientaatio ja sedaatio voivat kestää pitkään, joten päiväkirurgisia potilaita on neuvottava välttämään autolla ajoa ja koneiden käyttöä etenkin 24-36 tunnin ajan leikkauksesta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittatapahtumien esiintymistiheys esitetään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Sydän	Sydämen rytmihäiriöt Sydänlihaskama Hypotensio		

Elinjärjestelmä	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Hermosto	Uneliaisuus Heräämisen viivästyminen		Päänsärky Heitehuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengityslama Bronkospasmi, Laryngospasmi Yskä Kuorsaaminen		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Vilunväristykset	Anafylaktoidiset reaktiot (urtikaria, bronkospasmi, verenpaineen lasku ja angioedeema)	Huonovointisuus Uupumus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Hypokalemia Hyperkalemia Ruokahaluttomuus
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot Ihoreaktiot Yliherkkyys Anafylaktinen reaktio

Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vasta-aineiden aiheuttamaa hemolyyttistä anemiaa, johon liittyy munuaisten vajaatoimintaa ja värttinähermon halvaus. Liuottimesta, valmisteesta tai käyttövalmiiksi saattamismenetelmästä tai tiopentaalinatriumia sisältävien liuosten annosta aiheutuvia reaktioita voivat olla kuume, injektiokohdan laskimotukos tai -flebiitti ja ekstravasaation jälkeiset tapahtumat.

Induktiovaiheen aikana voi esiintyä laryngospasmiä sekä yskää tai aivastelua. Tästä syystä tiopentaalia ei kannata käyttää yksinään perorallisessa endoskopiassa.

Liiallisiin annoksiin liittyy hypotermiaa ja voimakasta serebraalista heikkenemistä. Postoperatiivinen oksentelu on melko harvinaista, mutta vapinaa voi esiintyä, kuten myös sitkeästi jatkuvaa tokkuraisuutta, sekavuutta ja amnesiaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Liian nopeasti annetuista tai toistuvista injektioista saattaa aiheutua yliannostus. Liian nopeasti annetusta injektioista saattaa seurata hälyttävä verenpaineen lasku ja sokki. Liian suurten tai nopeasti annettujen injektioiden yhteydessä saattaa esiintyä apneaa. Laryngospasmia, yskää tai muita hengitysvaikeuksia saattaa myös esiintyä, mutta ne saattavat myös viitata aliannostukseen (refleksin aiheuttamia).

Jos yliannostus tapahtuu tai sitä epäillään, valmisteen anto on lopetettava. Hengitystiet on pidettävä avoimina. Hapetusta ja ventilaatiota on seurattava ja tarvittaessa tuettava. Verenkiertoa on seurattava ja tarvittaessa tuettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Yleisanesteetit - Barbituraatit,
ATC-koodi: N01AF03

Tämä lääkevalmiste on nopeavaikutteinen tiobarbituraatti, joka annetaan laskimoon. Tiopentaali saa aikaan hypnoosin ja anestesian, mutta ei analgesiaa. Hypnoosi alkaa 30–40 sekunnin kuluessa. Potilas herää 30 minuutin kuluessa sopivan induktioannoksen annon jälkeen. Toistuvat injektiot aiheuttavat anestesian pitkittymisen, koska valmiste kulkeutuu rasvakudokseen.

Tiopentaali on lyhytvaikutteinen substituoitu barbituraatti, joka on rasvaliukoisempi kuin muut barbituraatit. Lääke lamaa palautuvasti kaikkien eksitoituvien kudosten aktiivisuutta. Keskushermosto on erityisen herkkä sen vaikutuksille ja yleisanestesia saavutetaan tavallisesti ilman merkittävää vaikutusta perifeerisiin kudoksiin.

Tiopentaalinatrium vaikuttaa keskushermoston kautta ja sillä on erityinen aktiivisuus keskiaivoihin kuuluvassa verkkomaisessa aktivaatiojärjestelmässä. Barbituraateilla on erilaisia vaikutuksia lähinnä GABA-välitteiseen neurotransmissioon. Se lamaa myös ääreishermoston autonomisia ganglioita.

5.2 Farmakokineetiikka

Tajuttomuus saavutetaan 30 sekunnin kuluessa laskimoon annosta ja kerta-annoksen vaikutus kestää 20-30 minuuttia. Imeytyminen tapahtuu nopeasti useimpiin aivojen verisuonialueisiin, minkä jälkeen se jakautuu muihin kudoksiin.

Tiopentaali metaboloituu lähes täydellisesti ja vain noin 0,3 % erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Tiopentaali on erittäin rasvaliukoinen ja metaboloituu laajasti maksassa, mutta erittyy hitaasti rasva-ainevarannosta ja muuntuu hyvin hitaasti. Yhden tunnin aikana metaboloituu 10–15 %, lähinnä maksassa. Jakaantumisvaiheessa puoliintumisaika on laskimoon annettun kerta-annoksen jälkeen 2–4 tuntia, ja eliminaatiovaiheessa puoliintumisaika on 9–11 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 80-90-prosenttia terapeuttisilla pitoisuuksilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä (myös kädellisillä) tehdyt julkaistut tutkimukset, joissa käytetyt annokset saivat aikaan lievän tai kohtalaisen anestesian, osoittavat anestesia-aineiden käytön aivojen nopean kehittymisen tai synaptogeenin aikana aiheuttavan kehittyvissä aivoissa solukatoa, joka voi olla yhteydessä pitkäkestoisiin kognitiivisiin puutoksiin. Näiden ei-kliinisten havaintojen merkitystä ei tiedetä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden, kuin kohdassa 6.6. mainittujen lääkevalmisteiden kanssa. THIOPENTAL:lla valmistetut liuokset ovat voimakkaasti emäksisiä eivätkä ole yhteensopivia tilavuuskorvausliuosten ja happamien anestesia-adjuvanttiliuosten kanssa, koska injektioneula saattaa saostua ja tukkeutua. Samoin lisätyn liuoksen kemiallisia muutoksia ei voida sulkea pois.

Tämän lääkkeen säilyvyys riippuu monista tekijöistä, kuten liuottimesta, säilytyslämpötilasta, huoneilmassa liuoksen kanssa kosketuksiin pääsevän hiilidioksidin määrästä. Mitkä tahansa tämän lääkkeen liuoksen pH:ta alentavat (happamuutta lisäävät) tekijät tai olosuhteet lisäävät tiopentaalihapon sakkautumisen todennäköisyyttä. Tällaisia tekijöitä ovat liian happaman liuottimen käyttö tai hiilidioksidi, joka voi vesiliuoksessa muodostaa hiilihappoa.

Suksametonium-, tubokurariini- tai muita lääkeaineliuoksia, joiden pH on hapan, ei saa sekoittaa tämän lääkkeen kanssa.

Säilyvyyden kannalta sopivimpia liuoksia ovat veteen ja/tai isotoniseen keittosuolaliuokseen käyttövalmiiksi saatetut liuokset.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kesto aika käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiilisuuden on osoitettu olevan 9 tuntia alle 25 °C:ssa ja 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saisi normaalisti ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

20 ml injektio pullot kirkasta lasia, jossa bromobutyylitulppa, alumiinisinetti ja irrotettava polypropeeni korkki.

Pakkaus koko: 1, 10, 25 ja 50 injektio pulloa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Liuos saatetaan käyttökuuntoon sekoittamalla aseptisesti johonkin seuraavista liuottimista:

- Steriili vesi,
- Natriumkloridi (9 mg/ml).

Jaksottaisen laskimoon tapahtuvan annon yhteydessä käytetyt kliiniset pitoisuudet ovat 2,0–5,0 %. Yleensä liuksen pitoisuus on 2,0 % tai 2,5 %. Injektionesteisiin käytettävään veteen sekoitettu 3,4 %:n pitoisuus on isotoninen. Tämän liuottimen yhteydessä ei käytetä alle 2,0 %:n pitoisuuksia, koska ne aiheuttavat hemolyyysin. Jatkuvana tiputuksena laskimoon annettaessa käytetään pitoisuuksia 0,2–0,4 %. Liuos voidaan valmistaa lisäämällä tiopentaali 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen.

Haluttu pitoisuus		Käytettävä määrä	
%	mg/ml	Tiopentaalia (g)	Liuotinta (ml)
0.2	2	1	500
0.4	4	1	250
		2	500
2.0	20	5	250
		10	500
2.5	25	1	40
		5	200
5.0	50	1	20
		5	100

Koska tämä lääke ei sisällä lisättyä bakteriostaattista ainetta, sen käyttökuuntoon saattamisessa ja käsittelyssä on noudatettava aina äärimmäistä varovaisuutta, jotta mikrobikontaminaation pääsy liuokseen voidaan estää. Liuokset on valmistettava juuri ennen käyttöä ja käytettävä heti käyttökuuntoon saattamisen jälkeen. Valmistetta ei saa yrittää steriloida höyryllä.

Kertakäyttöinen käyttökuuntoon saattamisen jälkeen. Hävitä mahdolliset ylijäämät käytön jälkeen.

Mitään tämän lääkkeen liuosta, jossa on näkyvä sakka, ei saa antaa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0.5 g: 39418
1g: 39417

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ
03.02.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Thiopental Panpharma 0,5 g pulver till injektionsvätska, lösning
Thiopental Panpharma 1 g pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller tiopentalnatrium och natriumkarbonat motsvarande 0,5 g tiopentalnatrium.

Varje injektionsflaska innehåller tiopentalnatrium och natriumkarbonat motsvarande 1 g tiopentalnatrium.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje injektionsflaska tiopentalnatrium 0,5 g innehåller 56 mg (2,5 mmol) natrium per injektionsflaska.

Varje injektionsflaska tiopentalnatrium 1 g innehåller 113 mg (4,9 mmol) natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning. Gulaktigt vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Intravenös anestesi.

Induktion av allmän anestesi och som adjuvans för hypnos under balanserad anestesi med annan anestetika, inklusive analgetika och muskelrelaxerande medel.

Som adjuvans för att kontrollera refraktära konvulsiva kramper av varierande etiologi, inklusive kramper orsakade av lokalanestetika.

Reducering av intrakraniellt tryck hos patienter med ökat intrakraniellt tryck, om kontrollerad ventilation ges.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Tiopental ska endast användas av sjukvårdspersonal med utbildning i anesthesiologi. En anestesikunnig person ska vara tillgänglig under hela administreringstiden.

Efter kontinuerlig administrering av tiopental är varaktigheten av effekten förlängd, en anestesikunnig person ska vara tillgänglig under hela administreringstiden.

En normal induktionsdos till vuxna är 4-6 mg/kg kroppsvikt, men den individuella responsen är så varierande att ingen fast dosering kan anges. Läkemedlet ska titreras mot patientens behov, vilket är beroende av ålder, kön, kroppsvikt och patientens allmäntillstånd. Dosen ska vanligtvis reduceras och noggrant titreras hos patienter med dåligt allmäntillstånd. Yngre patienter kräver relativt större doser än medelålders och äldre personer; den senare gruppen metaboliserar läkemedlet långsammare. Behovet hos prepubertala patienter är samma för båda könen men vuxna kvinnor kräver mindre doser än vuxna män.

Dosen är vanligtvis proportionell mot kroppsvikt och överviktiga patienter kräver större doser än smalare personer med samma kroppsvikt.

Testdos

För att utvärdera tolerans eller ovanlig känslighet mot tiopental rekommenderas injektion av en mindre intravenös "testdos" på 25 till 75 mg (1 till 3 ml av en 2,5 % lösning) med uppehåll för att observera patientens reaktion under minst 60 sekunder. Om oväntat djup anestesi inträder eller om andningsdepression uppstår, överväg följande möjligheter:

1. Patienten kan vara ovanligt känslig för tiopental.
2. Lösningen kan vara mer koncentrerad än förutsatt.
3. Patienten kan ha fått för mycket premedicinering.

Extravasal eller intraarteriell administrering bör misstänkas om testdosen ger lokal eller regional smärta (se avsnitt 4.4).

Användning i anestesi

Beroende på patientens reaktion kan måttligt långsam induktion av en vuxen frisk kvinna eller man som väger 60-80 kg vanligen uppnås genom injektion av 50 till 75 mg tiopental i intervaller om 20 till 40 sekunder. När anestesi etablerats, kan ytterligare injektioner om 25 till 50 mg ges när patienten rör sig. Långsam injektion rekommenderas för att minimera andningsdepression och risken för överdosering.

Det är önskvärt att använda den minsta dos som möjliggör det kirurgiska ingreppet. Momentan apné efter varje injektion är vanligt och gradvis minskning av andningsamplituden följer med ökande dosering. Pulsen förblir normal eller ökar något för att sedan återgå till det normala. Muskler relaxerar vanligen 30 sekunder efter att medvetslöshet inträtt, men detta kan maskeras om muskelavslappande medel används. Käk-muskeln tonus är ett relativt tillförlitligt index. Pupillerna kan vidgas men dras senare ihop. Ljuskänslighet försvinner vanligen inte förrän ett anestesi djup som tillåter kirurgi har uppnåtts. Nystagmus och divergerande skelning är karakteristiskt i tidigt skede, men vid kirurgisk anestesi, är ögonen centrerade och fixerade. Korneala- och konjunktiva reflexer försvinner under kirurgisk anestesi. När tiopental används som enda anestesimedel, kan önskad anestesi nivå upprätthållas genom upprepade injektioner av mindre doser vid behov eller genom kontinuerlig intravenös infusion med en 0,2 % eller 0,4 % koncentration (se avsnitt 6.6). För information om beredning av lösningar se avsnitt 6.6. Vid kontinuerlig infusion kontrolleras anestesi djupet genom infusionshastigheten.

Pediatrik population

Doserna nedan rekommenderas till frisk pediatrik population, och doseringen kan behöva justeras beroende på t ex samtidig sjukdom eller preanestesi.

Nyfödda	i.v. 3 till 4 mg/kg, sedan 1 mg/kg vid behov
Spädbarn	i.v. 5 till 8 mg/kg, sedan 1 mg/kg vid behov
Barn	i.v. 5 till 6 mg/kg, sedan 1 mg/kg vid behov

De föreslagna pediatrika doseringskategorierna är enbart vägledande. Den faktiska doseringen måste anpassas individuellt och titreras till effekt baserat på ålder, mognad och allmäntillståndet hos den pediatrika patienten.

Användning vid kramper

75 mg till 125 mg (3 -5 ml av en 2,5% w/v lösning) ska ges så snart som möjligt efter att kramper uppstår. Ytterligare doser kan vara nödvändigt för att kontrollera kramper som uppkommer efter användning av lokalanestetika. Andra regimer, såsom intravenös eller rektal användning av diazepam, kan användas för att kontrollera kramper.

Pediatrik population

Initialt 2 mg/kg intravenöst och sedan individuell titrering tills tillfredsställande klinisk effekt uppnås. En maximal dos på 5 mg/kg/timme ska inte överskridas.

Användning hos neurologiska patienter med ökat intrakraniellt tryck

Intermittent bolusinjektion på 1,5 -3 mg/kg kroppsvikt kan ges för att reducera ökning av intrakraniellt tryck under kontrollerad ventilation.

Pediatrik population

Säkerheten vid användning av tiopental i pediatrika populationer för behandling av ökat intrakraniellt tryck har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Dosen ska reduceras hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4)

Nedsatt njurfunktion

Tiopental ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Administreringssätt

Detta läkemedel ska enbart administreras intravenöst. Försiktighet ska iaktas för att säkerställa intravenös administrering (se avsnitt 4.4). Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Infusion ska enbart ges via central venkateter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot barbiturater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tiopental är kontraindicerat vid respiratorisk obstruktion, akut astma, allvarlig chock eller myotonisk dystrofi. Administrering av barbiturater är kontraindicerat vid porfyri.

4.4 Varningar och försiktighet

Tiopental kan orsaka beroende.

Endotrakeal intuberingsutrustning, syrgas och återupplivningsutrustning ska hållas lättillgängligt.

Försiktighet måste iaktas hos patienter med förhöjt intrakraniellt tryck eller astma. Vid dessa tillstånd reduceras dosen och tillförs långsamt.

Användning hos patienter med förhöjt intrakraniellt tryck

Tiopental har förknippats med rapporter om allvarlig eller refraktär hypokalemi under infusion, svår rebound hyperkalemi kan förekomma efter upphörande av tiopental infusion. Risken för rebound hyperkalemi ska tas i beaktande när behandling med tiopental avslutas.

Försiktighet måste iaktas hos patienter med potentiella luftvägskomplikationer, t ex tillstånd som innefattar inflammation i mun, käke och hals.

Kardiorespiratorisk depression

Tiopentalnatrium orsakar andningsdepression och reducerad hjärtminutvolym och kan framkalla akut cirkulationssvikt hos patienter med kardiovaskulär sjukdom, särskilt konstriktiv hjärtsäcksinflammation. Försiktighet bör också iaktas vid allvarlig kardiovaskulär sjukdom, allvarliga respiratoriska sjukdomar och hypertoni av varierande etiologi.

Särskild försiktighet

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av tiopentalnatrium till patienter med följande tillstånd: hypovolemi, allvarlig blödning, brännskador, kardiovaskulär sjukdom, myastenia gravis, binjurebarksinsufficiens (även om kontrollerad med kortison), kakexi, ökat intrakraniellt tryck och förhöjd nivå av blodurea.

Nödvändig dosreduktion

Reducerad dos rekommenderas vid chock, uttorkning, svår anemi, hyperkalemi, toxemi, ämnesomsättningsrubbnings t ex tyreotoxikos, myxödem och diabetes.

Dosökning

Ökad dos kan vara nödvändig hos patienter med tillvänjning eller vid beroende av alkohol eller av beroendeframkallande läkemedel. I dessa fall rekommenderas tillägg av analgetika.

Nedsatt leverfunktion

Dosen ska reduceras hos patienter med nedsatt leverfunktion eftersom tiopentalnatrium huvudsakligen metaboliseras i levern.

Nedsatt njurfunktion

Barbiturater ska användas med försiktighet vid allvarlig njursjukdom. Dosreduktion är också indicerat hos äldre patienter och hos patienter som premedicerats med narkotiska analgetika.

Användning vid underliggande sjukdom

Hos patienter som får långtidsbehandling med läkemedel som acetylsalicylsyra, orala antikoagulantia, östrogener, MAO-hämmare och litium kan dosen behöva justeras eller behandling avslutas före elektiv kirurgi. Patienter med diabetes eller hypertoni kan behöva justerad behandling före anestesi (se avsnitt 4.5).

Koncentrationer av tiopental under 2,0 % kan orsaka hemolys.

Extravaskulär infiltrering

Extravaskulär injektion bör undvikas. Försiktighet ska iakttas för att säkerställa att nålen är i venlumen före intravenös injektion av detta läkemedel. Extravaskulär injektion kan orsaka kemisk irritation i vävnaden varierande från lätt ömhet till spasm i ven, omfattande nekros, svår smärta och hudskada. Detta orsakas primärt av det höga alkaliska pH-värdet (10 till 11) i kliniska koncentrationer av läkemedlet. Om extravasation inträffar, kan den lokala irritationen reduceras genom injektion av 1% lidokain lokalt för att minska smärta och öka vasodilation. Lokal applicering av värme kan också öka lokal cirkulation och avlägsna infiltratet (se avsnitt 4.8).

Intraarteriell injektion

Intraarteriell injektion kan inträffa oavsiktligt, särskilt om en avvikande ytlig artär befinner sig i det mediala området av armveckets fördjupning. Området som valts för intravenös injektion ska palperas för att detektera underliggande pulserande kärl. Oavsiktlig intraarteriell injektion kan orsaka spasm i artär och svår smärta längs med artären med åtföljande vitnande av arm och fingrar. Lämpliga åtgärder bör vidtas omedelbart för att undvika eventuell utveckling av gangrän. Föreslagna metoder för att handlägga denna komplikation varierar med symtomens allvarlighetsgrad (se avsnitt 4.8).

Följande har föreslagits (kontrollerande undersökningar saknas):

1. Späd ut det läkemedlet genom att ta bort blodtrycksmanschett och eventuella åtsittande tygstycken.
2. Om möjligt lämna den intravenösa nålen på plats.
3. Injicera en utspädd lösning av papaverin eller lidokain i artären för att inhibera spasm i den glatta

muskulaturen.

4. Om nödvändigt, utför sympatikusblockad av plexus brachialis och/eller ganglium stellatum för att dämpa smärtan och öppna kollateral cirkulation. Papaverin kan, om så är önskvärt, injiceras i arteria subclavia.
5. Om ej kontraindicerat, behandla med heparin för att förhindra bildning av trombos.
6. Överväg lokal infiltrering av alfa-adrenerg blockerare, t. ex. fentolamin, i det vasospastiska området.
7. Ge ytterligare symtomatisk behandling efter behov.

Detta läkemedel innehåller 56 mg (eller 2,5 mmol) natrium per dos av 0,5 g injektionsflaska och 113 mg (eller 4,9 mmol) natrium per dos av 1 g injektionsflaska, motsvarande 2,8 % (0,5 g injektionsflaska) och 5,6 % (1 g injektionsflaska) av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Tiopentalnatrium interagerar med sulfafurazol. Reducerade initialdoser kan behövas för att uppnå adekvat anestesi, men upprepade doser kan även vara nödvändiga för att upprätthålla anestesi.

Gastrointestinala läkemedel

Metoklopramid och droperidol minskar den dos av tiopentalnatrium som krävs för att framkalla anestesi. Användning av anestetika tillsammans med andra CNS-depressiva läkemedel, såsom läkemedel för premedicinering kan ge synergiska effekter på CNS, och i vissa fall bör lägre dos av allmänanestetika användas. Förekomst av bradykardi under induktion av anestesi med tiopental har rapporterats hos patienter som även fått fentanyl.

Benzodiazepiner

Midazolam förstärker den anestetiska effekten av tiopentalnatrium.

Probenecid

Förbehandling med probenecid har visats förstärka tiopentalnatrium-anestesi.

Angiotensin-II receptorantagonister

Förhöjd hypotensiv effekt när allmänanestetika ges tillsammans med angiotensin-II receptorantagonister.

Antibakteriella läkemedel

Allmänanestetika kan möjligen förstärka hepatotoxiciteten av isoniazid; effekterna av tiopentalnatrium förhöjs av sulfonamider, överkänslighetsliknande reaktioner kan inträffa när allmänanestetika ges med intravenöst vankomycin.

Antidepressiva

Ökad risk för arytmier och hypotoni när allmänanestetika ges med tricykliska antidepressiva. Hypotoni och hypertoni har setts med MAO-hämmare.

Antipsykotika

Patienter som behandlas med antipsykotika av fenotiazintyp kan uppleva ökad hypotoni. Vissa fenotiaziner, speciellt prometazin, kan också öka förekomsten av excitoriska fenomen orsakat av barbiturater som används vid anestesi; cyklizin kan möjligen ha samma effekt. De sedativa egenskaperna kan förstärkas med tiopentalnatrium.

Diazoxid

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med diazoxid.

Diuretika

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med diuretika.

Metyldopa

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med metyldopa.

Moxonidin

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med moxonidin.

Nitrater

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med nitrater.

Vasodilaterande antihypertensiva

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med hydralazin, minoxidil eller nitroprussid.

Det bör noteras att tiopental interagerar med betablockerare och kalciumantagonister vilket leder till blodtrycksfall.

ACE-hämmare

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med ACE-hämmare.

Adrenoreceptorblockerare

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med adrenoreceptorblockerare.

Alfablockerare

Förstärkt hypotensiv effekt när allmänanestetika ges samtidigt med alfablockerare.

Naturläkemedel

Djurstudier antyder att Valeriana och Johannesört kan förlänga effekten av tiopentalnatrium.

Analgetika

Förbehandling med acetylsalicylsyra har visat sig förstärka tiopentalnatrium anestesi. Opioid analgetika kan förstärka den andningsdepressiva effekten av barbituratanestetika och det kan bli nödvändigt att reducera dosen av anestetika. Den analgetiska effekten av petidin kan reduceras av tiopentalnatrium. Opioider förstärker den andningsdepressiva effekten. Effekten förstärks av alkohol, hypnotika, centralverkande muskelavslappande medel, anxiolytika, antipsykotika och antihistaminer. Tiopental interagerar med opioidanalgetika (minskad smärtkänslighet) och sufentanil (minskar på ett dosberoende sätt barbituratbehovet vid induktion av anestesi). Ökade doser kan vara nödvändiga hos patienter med alkohol- eller narkotikamissbruk.

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidig användning av barbiturater och quetiapin kan resultera i en reducerad serumkoncentration av quetiapin.

Barbiturater ökar genom enzyminduktion elimineringen av androgener, vissa antiepileptika, felodipin, glukokortikoider, metronidazol, perorala antikoagulantia och östrogener och minskar därmed plasmakoncentrationen av dessa substanser.

Barbiturater hämmar den hypoglykemiska effekten av perorala antidiabetika (sulfonylureasubstanser).

Barbiturater hämmar effekten av bronkodilatorer (aminofyllin).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det har visats att tiopental kan användas utan negativa effekter under graviditet. Vid övervägande av användning av tiopental ska läkemedlet dock endast användas när den förväntade nyttan överväger de potentiella riskerna.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amning

Tiopental passerar placenta med lätthet och utsöndras också i bröstmjolk.

Därför ska amning temporärt avbrytas (i minst 12 timmar) eller bröstmjolk pumpas ut före induktion av anestesi.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av tiopentalnatrium på människans fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel har stor effekt på förmågan att köra och använda maskiner. Även om återhämtningen efter användning av detta läkemedel är snabb kan postoperativ vertigo, desorientering och sedering vara förlängd och polikliniska patienter som fått tiopental bör därför rådas att inte köra bil eller använda maskiner, särskilt under de första 24-36 timmarna efter användandet.

4.8 Biverkningar

Frekvensen för biverkningar indelas enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Hjärtat	Hjärtarytmi, myokarddepression, hypotension		
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens, förlängt uppvaknande		Huvudvärk, yrsel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Andningsdepression, bronkospasm, laryngospasm, hosta snarkning		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställe	Frossa	Anafylaktoida reaktioner (urtikaria, bronkospasm, blodtrycksfall och angiödem)	Sjukdomskänsla, trötthet

Metabolism och nutrition			Hypokalemi, hyperkalemi, aptitlöshet
Immunsystemet			Allergiska reaktioner, hudreaktioner, hypersensitivitet, anafylaktisk reaktion

I sällsynta fall har immun-hemolytisk anemi med njursvikt och förlamning av nervus radialis rapporterats. Reaktionen som kan orsakas av spädningsvätskan, berednings- eller upplösningsteknik eller av administrering av färdigspädda lösningar av tiopentalnatrium innefattar feber, ventrombos eller flebit kring injektionsstället, samt reaktioner efter extravasal injektion.

Laryngospasm kan förekomma, tillsammans med hosta eller nysning, under induktionsproceduren. Det är därför inte rekommenderat att använda enbart tiopentalnatrium vid peroral endoskopi.

För stora doser förknippas med hypotermi och uttalad cerebral försämring.

Postoperativ kräkning är ovanligt, men frossa kan uppstå samt ihållande dåsigheit, förvirring och amnesi.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan vara en följd av alltför snabba eller upprepade injektioner. Alltför snabb injektion kan resultera i alarmerande blodtrycksfall och chock. Apné kan inträffa i samband med hög dos eller alltför snabb injektion. Även laryngospasm, hosta och andra andningsproblem kan förekomma, men det kan också vara tecken på underdosering (reflexutlösta).

Vid misstänkt eller uppenbar överdosering ska tillförsel av läkemedlet avbrytas. Fria luftvägar ska säkras. Syre och ventilering ska monitoreras och understödjas vid behov. Cirkulationen ska monitoreras och understödjas vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Allmänanestetika, Barbiturater,

ATC-kod: N01AF03

Detta läkemedel är ett tiobarbiturat med snabbt tillslag för intravenös administrering. Tiopental inducerar hypnos och anestesi, men inte analgesi. Hypnos uppnås inom 30 – 40 sekunder. Uppvaknandet sker inom

30 minuter efter adekvat induktionsdos. Upprepade injektioner ger längre anestesi till följd av inlagring i fettvävnad.

Tiopental är en korttidsverkande barbiturat som är mer fettlöslig än andra grupper av barbiturater. Läkemedlet hämmar reversibelt aktiviteten i all exciterbar vävnad. Centrala nervsystemet är särskilt känsligt och normalt kan allmän anestesi uppnås med tiopentalnatrium utan signifikanta effekter på perifer vävnad.

Tiopentalnatrium verkar genom centrala nervsystemet med särskild aktivitet i mitthjärnans retikulära system. Barbiturater har olika effekter på synapsöverföringar, huvudsakligen på GABA-beroende överföringar. Autonoma ganglier i det perifera nervsystemet hämmas också.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös administrering, inträffar medvetslöshet inom 30 sekunder och kvarstår i 20-30 minuter efter en enkeldos. Snabbt upptag sker i de flesta vaskulära områden i hjärnan, följt av omfördelning till andra vävnader.

Tiopental metaboliseras nästan fullständigt och endast ca 0,3 % utsöndras oförändrat i urinen. Tiopental är synnerligen fettlösligt och metaboliseras nästan uteslutande i levern men frigörs långsamt från lipiddepåer och omsätts mycket långsamt. Under en timme metaboliseras 10 – 15 %, huvudsakligen i levern. Halveringstiden för distributionsfasen efter en intravenös singeldos är 2-4 timmar och för eliminationen är halveringstiden 9-11 timmar. Plasmaproteinbinding är 80-90 % vid terapeutisk koncentration.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Publicerade djurstudier (inklusive primater) med doser som ger lätt till måttlig anestesi visar att användningen av anestesimedel under perioden med snabb hjärntillväxt eller synaptogenes resulterar i cellförlust under utvecklingen av hjärnan som kan associeras med långvariga kognitiva brister. Den kliniska betydelsen av dessa icke-kliniska fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumkarbonat.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Lösningar med THIOPENTAL är starkt alkaliska och är inte kompatibla med vätskeersättningslösningar och sura anestetiska adjuvanslösningar eftersom utfällning och igensättning av injektionsnålen kan förekomma. Likaså, kemiska förändringar i den tillsatta lösningen kan inte uteslutas.

Stabiliteten av detta läkemedel beror på flera faktorer, dessa innefattar spädningsvätskan, förvaringstemperatur och mängden koldioxid i luften som lösningen utsätts för. Alla faktorer som bidrar till sänkt pH (ökad surhetsgrad) av detta läkemedel kommer att öka sannolikheten för utfällning av tiopentalsyra. Sådana faktorer innefattar användning av spädningsvätska som är alltför sur och absorption av koldioxid som i kombination med vatten kan bilda kolsyra.

Lösningar med suxameton, tubokurarin eller andra substanser med lågt pH ska inte blandas med denna läkemedelslösning.

De stabilaste lösningarna är de som färdigställts med vatten och/eller isoton saltlösning.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarhet efter beredning:

Kemisk och fysisk stabilitet vid användning har påvisats för 9 timmar under 25 °C och 24 timmar i 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning hos användaren och denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar efter beredning av detta läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml glasinjektionsflaska av färglöst glas med bromobutylgummipropp, aluminiumförsegling och polypropylen "flip-off"-lock.

Förpackningsstorlek: 1, 10, 25 och 50 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel ska beredas aseptiskt med en av följande spädningsvätskor:

- sterilt vatten
- natriumklorid 9 mg/ml

Kliniska koncentrationer för intermittert intravenös administrering varierar mellan 2,0 % och 5,0 %. En 2,0 % eller 2,5 % lösning är vanligast. En 3,4 % lösning i sterilt vatten för injektion är isoton; koncentrationer lägre än 2,0 % i denna spädningsvätska används inte då de kan orsaka hemolys. För administrering av kontinuerligt intravenöst dropp, används koncentrationer av 0,2 % eller 0,4 %. Lösningar kan beredas genom tillsats av tiopental till 0,9 % lösning av natriumklorid.

BERÄKNING AV OLIKA KONCENTRATIONER

Önskad koncentration		Mängd att använda	
%	mg/ml	g Thiopental	ml spädningsvätska
0,2	2	1	500
0,4	4	1	250
		2	500
2,0	20	5	250
		10	500

2,5	25	1	40
		5	200
5,0	50	1	20
		5	100

Eftersom detta läkemedel inte innehåller något bakteriostatiskt medel, ska största försiktighet alltid iaktas vid beredning och handhavande för att undvika mikrobiologisk kontaminering. Lösningar ska vara nyberedda och användas omgående. Sterilisering med ånga ska inte användas.

För engångsbruk efter beredning. Kassera eventuell rest efter användning.

Lösningar av detta läkemedel med synlig fällning ska inte användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Panpharma
Z.I. du Clairay
35133 Luitré
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr
0.5 g: 39418
1g: 39417

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.02.2023