

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Thiopental VUAB, 0,5 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Thiopental VUAB, 1,0 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka produktu leczniczego Thiopental VUAB 0,5 g zawiera 530 mg tiopentalu sodowego i sodu węglanu, co odpowiada 500 mg tiopentalu sodowego.

1 fiolka produktu leczniczego Thiopental VUAB 1,0 g zawiera 1060 mg tiopentalu sodowego i sodu węglanu, co odpowiada 1000 mg tiopentalu sodowego.

Jedna fiolka Thiopental VUAB 0,5 g zawiera 43,51 mg sodu.

Jedna fiolka Thiopental VUAB 1,0 g zawiera 87,02 mg sodu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Opis: żółtobiały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Thiopental VUAB jest wskazany do stosowania:

- jako pojedynczy środek znieczulający do krótkich (15 minutowych) zabiegów chirurgicznych,
- do indukcji znieczulenia ogólnego przed zastosowaniem innych środków znieczulających,
- jako uzupełnienie znieczulenia miejscowego,
- w celu zapewnienia działania hipnotycznego podczas znieczulenia zrównoważonego za pomocą innych środków podawanych w celu uzyskania efektu przeciwbólowego lub zwiotczenia mięśni,
- do kontroli stanów drgawkowych podczas lub po znieczuleniu wziewnym, znieczuleniu miejscowym lub występujących z innych przyczyn,
- u pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym, w przypadku zapewnienia odpowiedniej wentylacji.

4.2 Dawkowania i sposób podawania

Thiopental VUAB powinien być stosowany wyłącznie przez specjalistów w dziedzinie anestezjologii.

Przygotowanie roztworów

Podanie dożylnie

Produkt leczniczy Thiopental VUAB jest dostarczany w postaci żółtawego i higroskopijnego proszku w fiolce. Roztwory należy przygotowywać w sposób aseptyczny, stosując jeden z dwóch następujących rozpuszczalników:

- woda do wstrzykiwań (zgodnie z Farmakopeą Europejską)
- 0,9% roztwór chlorku sodu.

Kliniczne stężenia stosowane do podawania drogą dożylną wynoszą od 2,5% (500 mg w 20 mL) i 5,0% (500 mg w 10 mL lub 1000 mg w 20 mL). Najczęściej stosowany jest 2,5% roztwór (500 mg w 20 mL). Roztwór 5% stosowany jest w sytuacjach wyjątkowych (500 mg w 10 mL). 3,4% roztwór w sterylnej wodzie do wstrzykiwań jest izotoniczny; stężenia mniejsze niż 2,0% w tym rozpuszczalniku nie są stosowane, dlatego że wywołują hemolizę.

Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 1 g.

Maksymalna dawka dobową wynosi 2 g.

OBLICZENIA DLA RÓŻNYCH STĘŻEŃ DLA PODANIA DROGĄ DOŻYLNĄ

Stężenie (%)	ilość którą należy zastosować (mg tiopentalu)	mL rozpuszczalnika
2,5	500	20
5,0	500	10
5,0	1000	20

Produkt Thiopental VUAB nie zawiera środka bakteriostatycznego, dlatego należy zachować szczególną staranność podczas przygotowywania roztworu i obchodzenia się z nim, żeby zapobiec zanieczyszczeniu roztworu drobnoustrojami.

Produkt leczniczy powinien zostać zużyty bezpośrednio po rekonstytucji.

Indywidualna reakcja na tiopental jest tak zróżnicowana, że niemożliwe będzie określenie stałego dawkowania. Dawkę produktu Thiopental VUAB należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od jego wieku, płci oraz masy ciała. Młodszy pacjenci wymagają stosunkowo większych dawek niż osoby w średnim i starszym wieku; ta ostatnia grupa pacjentów metabolizuje tiopental wolniej.

Wymagania dotyczące osób przed okresem dojrzewania są takie same dla obu płci, natomiast dorosłe kobiety wymagają mniejszych dawek niż dorośli mężczyźni. Dawka jest przeważnie proporcjonalna do masy ciała, a pacjenci otyli wymagają większej dawki niż stosunkowo szczupłe osoby o tej samej masie ciała.

Podanie doodbytnicze (u dzieci)

5 % lub 10% roztwór tiopentalu w dawce 25 - 40 mg/kg masy ciała jest podawany dziecku do odbytnicy celem wprowadzenia do znieczulenia ogólnego.

Dawkowanie

Podanie dożylne

Dawka próbna

Zaleca się dożylne podanie niewielkiej dawki „próbnej” w ilości od 25 do 75 mg (1 do 3 mL 2,5% roztworu) w celu oceny tolerancji lub sprawdzenia czy pacjent nie wykazuje nadwrażliwości na tiopental, a następnie wstrzymania podawania produktu leczniczego w celu zaobserwowania reakcji pacjenta przez około 60 sekund. W przypadku uzyskania nieoczekiwanie głębokiego znieczulenia lub wystąpienia depresji układu oddechowego, należy uwzględnić następujące możliwości:

1. Pacjent może wykazywać nadmierną wrażliwość na tiopental.
2. Roztwór może być bardziej stężony niż zakładano.
3. Pacjent mógł otrzymać nadmierną premedykację.

Stosowanie w znieczuleniu

Zdrowi dorośli 4 - 6 mg/kg mc.

Niemowlęta i dzieci 5 - 7 mg/kg mc.

Osoby w podeszłym wieku 2 - 3 mg/kg mc.

Dorośli

U dorosłych należy podawać w bolusie 100 - 150 mg (maksymalnie 5 mg/kg całkowitej masy ciała lub 4 mg/kg LBM (beztłuszczowej masy ciała) przez około 15 sekund, a następnie kolejną ilość (25 - 50 mg), jeśli to konieczne, zgodnie z zaleceniami w zależności od odpowiedzi, po 30 - 60 sekundach.

Dzieci

U poddanych premedykacji zdrowych dzieci, w porównaniu do dzieci niepremedykowanych, do osiągnięcia odpowiedniej sedacji dawka indukcyjna ulega zmniejszeniu.

Należy podkreślić, że indukcyjna dawka tiopentalu potrzebna do indukcji sedacji u noworodków niepoddanych premedykacji wynosi zaledwie 3,4 mg/kg mc.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 60 lat wymagania dotyczące dawkowania również znacznie się zmniejszają, u osób starszych dawką wystarczającą może być już 2 - 2,5 mg/kg mc.

Zmienność między pacjentami w zakresie wymagań dotyczących dawki w klinicznym punkcie końcowym osób dorosłych w zależności od wieku i płci może być opisana za pomocą następującego wzoru:

$$\text{Dawka (w mg)} = 350 + \text{waga (kg)} - 2 \times \text{wiek (lata)} - 50 \text{ (jeśli pacjent jest kobietą)}$$

Konieczne jest dostosowanie dawki i szybkości iniekcji nie tylko do wieku pacjenta, ale także do stanu zdrowia pacjenta, premedykacji i wstępnego leczenia opioidami bezpośrednio przed indukcją.

Stosowanie w stanach drgawkowych

75 mg do 125 mg (3 mL do 5 mL 2,5 % roztworu) należy podać natychmiast po wystąpieniu drgawek. Może być konieczne podanie dodatkowych dawek w celu kontroli drgawek, które wystąpiły po znieczuleniu ogólnym. Inne schematy, takie jak stosowanie diazepamu doodbytniczo lub dożylnie, mogą być stosowane do kontroli stanów drgawkowych.

Stosowanie u pacjentów po zabiegach neurochirurgicznych z podwyższonym ciśnieniem śródczaszkowym

Podanie w przerywanym bolusie dawki od 1,5 do 3 mg/kg mc. w celu zmniejszania podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, jeśli zastosowano kontrolowaną wentylację.

Stosowania tiopentalu w tym wskazaniu nie badano u dzieci.

Czynność wątroby

Wiadomo, że tiopental podawany w zalecanych dawkach nie upośledza czynności wątroby. Do zaburzeń czynności wątroby dochodzi po znacznym przekroczeniu zalecanych dawek lub w przypadku jednoczesnego niedotlenienia. W takich warunkach dochodzi do redukcji rezerwy glikogenu w wątrobie, wydłużenia czasu protrombinowego i nasilenia bilirubinemii. Zapalenie wątroby przebiegające z uszkodzeniem komórek ogranicza wydalanie środka znieczulającego. Konieczne jest wówczas frakcjonowanie i zmniejszenie podawanych dawek.

Czynność nerek

Diureza ulega nieznacznemu ograniczeniu, ale toksyczny wpływ na nerki jest nieistotny. U pacjentów z azotemią, wydalanie jest nieznacznie spowolnione.

Podanie doodbytnicze

Dzieci

5% - 10% roztwór tiopentalu w dawce 25 - 40 mg/kg mc. podawany jest dziecku w przypadku wprowadzenia do znieczulenia drogą doodbytniczą. Dziecko układa się na boku. Roztwór ogrzany do

temperatury ciała, podaje w ciągu 2 minut za pomocą cienkiego cewnika wprowadzonego przez zwieracz. Przed podłączeniem strzykawki z produktem leczniczym można zaaspirować czystą strzykawką 1 - 2 mL powietrza. Efekt znieczulenia pojawia się stopniowo w ciągu 10 - 15 minut i trwa dłużej niż po podaniu dożylnym. Po osiągnięciu znieczulenia, resztę roztworu można odessać za pomocą cienkiego cewnika. Znieczulenie trwa 30 - 40 minut i ulega stopniowemu zmniejszeniu w ciągu ostatnich 10 minut.

Tiopental jest lekiem bardzo silnie drażniącym tkanki, w skrajnych przypadkach mogącym doprowadzić do zgorzeli lub martwicy (w przypadku dostania się dotętniczego lub wynaczynienia), szczególnie dotyczy to roztworów o stężeniach większym niż 5%. W dostępnych pozycjach piśmiennictwa nie we wszystkich zamieszczono informacje o stężeniu roztworu, wydaje się, że oba stężenia (5% i 10%) są akceptowalne. Ich wybór powinien być uzależniony od wieku, wagi, wzrostu i stanu zdrowia pacjenta.

Droga podania

Podanie dożylnie, podanie doodbytnicze.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania bezwzględne:

- nadwrażliwość na tiopental lub barbiturany,
- porfiria,
- oczekiwane trudności w utrzymaniu drożności górnych dróg oddechowych i brak sprzętu do natychmiastowej reanimacji,
- stan astmatyczny,
- pacjenci z wywiadem trudności w wybudzeniu.

Ponadto, w przypadku podaży doodbytniczej:

- nowotwory i choroby zapalne jelit,
- miejscowe stany zapalne / podrażnienie odbytu,
- ciężka małopłytkowość.

Przeciwwskazania względne:

- hipowolemia, zwłaszcza związana z ostrą utratą krwi,
- choroby układu sercowo-naczyniowego (choroba mięśnia sercowego, zwężenie zastawek, zapalenia osierdza, tamponada, zastoinowa niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, wydłużenie odstępu QT i blok serca, wysoki potencjał spoczynkowy lub niedokrwienie mięśnia sercowego) oraz inna ciężka choroba układu krążenia (złośliwe nadciśnienie tętnicze),
- niedociśnienie lub wstrząs,
- astma oskrzelowa i obturacyjna choroba płuc,
- upośledzenie wydolności oddechowej, niedrożność dróg oddechowych,
- ostre zapalenie wątroby,
- uszkodzenie nerek,
- choroby neurologiczne (*myasthenia gravis*, dystrofia miotoniczna),
- zaburzenia metaboliczne (obrzęk śluzowaty, niewydolność nadnerczy),
- oftalmoplegia,
- ropowica dna jamy ustnej,
- posocznica,
- otyłość.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zapewnić dostęp do sprzętu i leków do resuscytacji oraz do intubacji dotchawiczej i do tlenu. Cały czas utrzymywać drożność dróg oddechowych.

Produkt Thiopental VUAB powinien być podawany tylko przez personel wykwalifikowany w zakresie stosowania dożylnych leków znieczulających.

W przypadku stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których występują przeciwwskazania względne, należy zmniejszyć dawkę i podawać produkt leczniczy powoli.

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Thiopental VUAB pacjentom z niedociśnieniem lub w warunkach, w których może dojść do przedłużenia bądź wzmocnienia efektu hipnotycznego, jak w przypadku zaburzenia czynności wątroby lub nerek. Warunki, w których efekt hipnotyczny może ulegać przedłużeniu lub nasileniu (nadmierna premedykacja, choroba Addisona, zaburzenie czynności wątroby lub nerek, zwiększone stężenie mocznika we krwi, ciężka niedokrwistość, astma, nużliwość mięśni (*myasthenia gravis*)).

Należy unikać pozanaczyniowego lub dotętniczego podania produktu leczniczego.

Należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki podczas przygotowywania i obchodzenia się z roztworami produktu Thiopental VUAB.

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z zaawansowaną chorobą serca oraz zaburzeniami endokrynologicznymi – a zwłaszcza nadczynnością (przysadki, tarczycy, nadnerczy, trzustki).

Tak jak w przypadku innych barbituranów, stosowanie tiopentalu może wywołać uzależnienie.

Istnieją doniesienia o związku podawania tiopentalu z wystąpieniem ciężkiej lub opornej na leczenie hipokaliemii podczas infuzji; po przerwaniu wlewu tiopentalu może wystąpić efekt odbicia w postaci ciężkiej hiperkaliemii. Przerываяjąc leczenie tiopentalem należy pamiętać o możliwości wystąpienia efektu odbicia w postaci ciężkiej hiperkaliemii.

Produkt leczniczy Thiopental VUAB 0,5 g zawiera 43,51 mg sodu na fiolkę co odpowiada 2,2 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Thiopental VUAB 1 g zawiera 87,02 mg sodu na fiolkę co odpowiada 4,4 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt może być rozpuszczany w 0,9% roztworze NaCl. Zawartość sodu pochodzącego z rozpuszczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym roztworze produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do przygotowania produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozpuszczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Zaobserwowano interakcje tiopentalu z następującymi lekami:

- aminofiliną, która wykazuje działanie antagonistyczne do tiopentalu,
- diazoksydem, którego stosowanie może wywołać niedociśnienie,
- midazolamem, który wykazuje działanie synergistyczne do tiopentalu,
- opioidowymi lekami przeciwbólowymi, które powodują zmniejszenie wrażliwości na ból,
- probenecydem, który powoduje przedłużenie działania tiopentalu,
- metoklopramidem, który powoduje nasilenie efektu hipnotycznego tiopentalu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Bezpieczeństwo tiopentalu w zakresie negatywnego wpływu na płód nie zostało ustalone. Nie przeprowadzono żadnych badań na zwierzętach laboratoryjnych z tiopentalem, w których poddano by ocenie rakotwórczość, mutagenność i wpływ tiopentalu na płodność. Biorąc pod uwagę, że tiopental z łatwością przenika przez barierę łożyskową, produktu Thiopental VUAB nie należy podawać kobietom w ciąży, zwłaszcza na początku ciąży, z wyjątkiem sytuacji, w której lekarz stwierdzi, że oczekiwane korzyści z podania tiopentalu przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Pomimo, iż tiopental szybko przechodzi przez barierę łożyskową, nie wykazano szkodliwości dla płodu w jednorazowej dawce 5 mg/kg mc. przed jego wydobyciem.

Tiopental jest wydzielany do mleka ludzkiego, nie należy karmić piersią przez 24 godziny od podania produktu Thiopental VUAB.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzeniu pojazdów i obsługiwaniu maszyn

Produkt Thiopental VUAB wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, dlatego pacjentom nie wolno wykonywać tych czynności. Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn będzie możliwe po 24 godzinach od podania produktu Thiopental VUAB.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych określono stosując następującą konwencję:
Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

Zaburzenia serca	Często: bradykardia, niedociśnienie, arytmia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: depresja układu oddechowego, skurcz oskrzeli, skurcz krtani, kaszel
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zimna/drżenie
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana: hipokaliemia i hiperkaliemia

Utajona i kliniczna porfiria stanowią niezmiennie i bezwzględne przeciwwskazanie do stosowania tiopentalu podobnie jak i innych barbituranów, podawanie produktu leczniczego może upośledzić czynność ośrodkowego układu nerwowego i wywołać ciężkie porażenie oraz demielinizację nerwów.

Działania niepożądane w przypadku podania doodbytniczego:

- podrażnienie odbytu, niekontrolowane wypróżnienie
- przedłużona senność
- nudności, wymioty
- niezdolność ruchowa.

Nasilenie miejscowych działań niepożądanych zwiększa się w przypadku stosowania roztworów o większym stężeniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,

Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie

Przedawkowanie może wystąpić w wyniku zbyt szybkiego wstrzyknięcia lub powtarzanych wstrzyknięć. Po zbyt szybkim wstrzyknięciu może dojść do gwałtownego obniżenia ciśnienia krwi. Bezdech, sporadyczny skurcz krtani, kaszel i inne zaburzenia oddechowe mogą wystąpić na skutek nadmiernego lub zbyt szybkiego wstrzykiwania produktu leczniczego.

Może wystąpić zapaść sercowo-naczyniowa, leczenie powinno być ukierunkowane na przywrócenie prawidłowej objętości krwi poprzez odpowiednie postępowanie: zwiększenie objętości płynów i (lub) podanie środków obkurczających naczynia krwionośne.

W przypadku podejrzanego lub widocznego przedawkowania, należy przerwać podawanie produktu leczniczego, udrożnić drogi oddechowe (w razie potrzeby intubować) lub w razie konieczności podtrzymać ich drożność, oraz podać tlen, za pomocą wentylacji wspomaganej.

Depresja układu oddechowego (hipowentylacja, bezdech)

Depresja układu oddechowego może być skutkiem wystąpienia nadwrażliwości na tiopental lub przedawkowanie. Wymagane jest postępowanie opisane powyżej. Należy uznać, że tiopental ma taki sam potencjał wywołania depresji układu oddechowego jak środek wziewny, konieczne jest zapewnienie drożności dróg oddechowych przez cały czas.

Skurcz krtani

Przy zbyt płytkim znieczuleniu tiopentalem może dojść do skurczu krtani – zarówno w trakcie intubacji lub w przypadku jej braku; przyczyną jest najczęściej obecność wydzieliny bądź innej substancji wywołującej podrażnienie układu oddechowego. Odruch kaszlowy i oskrzelowy wynikający z pobudzenia nerwu błędnego (najczęściej wskutek nadmiernej produkcji wydzieliny) można ograniczyć za pomocą premedykacji środkiem cholinolitycznym (np. atropiną lub skopolaminą); po uprzedniej podaży benzodiazepiny lub opioidu uzyska się głębszą anestezję przy tej samej dawce tiopentalu.

Zastosowanie środka zwiotczającego mięśnie szkieletowe lub podawanie tlenu podczas wentylacji dodatnim ciśnieniem przeważnie prowadzi do zniesienia skurczu krtani. W trudnych przypadkach może być wskazana tracheostomia.

Zaburzenia pracy mięśnia sercowego

Możliwe jest wystąpienie zaburzeń pracy mięśnia sercowego o nasileniu proporcjonalnym do ilości tiopentalu pozostającym w bezpośrednim kontakcie z sercem. Tiopental może wywołać niedociśnienie, zwłaszcza u pacjentów z chorobami mięśnia sercowego. Możliwe jest wystąpienie arytmii, jeśli pCO_2 jest podwyższone, ale zdarzają się one nieczęsto przy odpowiedniej wentylacji. Postępowanie w przypadku depresji mięśnia sercowego jest takie samo jak w przypadku przedawkowania. Tiopental nie zwiększa wrażliwości serca na epinefrynę ani na inne aminy sympatykomimetyczne.

Podanie pozanaczyniowe

Należy unikać pozanaczyniowego podawania produktu leczniczego. Należy zachować ostrożność i upewnić się, że igła znajduje się w świetle żyły przed podaniem tiopentalu. Pozanaczyniowe podanie tiopentalu może wywołać podrażnienie chemiczne tkanek w formie od lekkiej tkliwości do obkurczenia żył, rozległej martwicy i złuszczenia. Główną przyczyną jest wysokie, alkaliczne pH (10 do 11) klinicznych stężeń tiopentalu.

W przypadku pozanaczyniowego podania tiopentalu, miejscowe objawy podrażnienia można ograniczyć za pomocą miejscowego wstrzyknięcia 1% roztworu procainy w celu uśmierzania bólu i

pobudzenia rozszerzenia naczyń krwionośnych. Miejscowe przykładanie ciepła może również pomóc w zwiększeniu miejscowego ukrwienia i usuwaniu tiopentalu z ostrzykniętych tkanek.

Dotętnnicze podanie produktu leczniczego

Dotętnnicze podanie tiopentalu może zdarzyć się przypadkowo, zwłaszcza w sytuacji nietypowo powierzchownego położenia tętnicy w przyśrodkowym obszarze dołu łokciowego. Wybrany obszar do iniekcji dożylniej produktu leczniczego należy poddać badaniu palpacyjnemu, po to, żeby wykryć leżące poniżej i pulsujące naczynie. Przypadkowe dotętnnicze podanie tiopentalu może wywołać skurcz tętnicy i nasilony ból wzdłuż przebiegu tętnicy oraz zblednięcie ręki i palców.

Należy szybko podjąć odpowiednie działania, po to, żeby zapobiec potencjalnemu rozwojowi zgorzeli. W każdym przypadku informowania przez pacjenta o bólu należy przerwać wstrzykiwanie.

Sugerowane metody postępowania w przypadku tej komplikacji są zróżnicowane w zależności od objawów.

Sugerowane jest podjęcie następującego działania:

1. Rozciągnąć wstrzyknięty tiopental poprzez zdjęcie opaski uciskowej oraz ubrania ściśle przylegającego do ciała
2. Jeśli to możliwe, igłę należy pozostawić w miejscu.
3. Ostrzykiwać tętnicę rozcieńczonym roztworem papaweryny (40 do 80 mg) lub 10 mL 1% roztworu prokainy, żeby zahamować skurcz mięśni gładkich.
4. W miarę konieczności, należy wykonać blokadę współczulnego układu nerwowego poprzez spłot ramienny i (lub) zwój gwiaździsty w celu uśmierzania bólu i pobudzenia krążenia obocznego. Papawerynę, na życzenie, można wstrzyknąć do tętnicy podobojczykowej.
5. Natychmiast zastosować heparynizację, żeby zapobiec powstawaniu skrzepów, chyba że jest to przeciwwskazane.
6. Rozważyć możliwość ostrzykiwania obszaru, w którym doszło do obkurczenia naczyń krwionośnych środkiem blokującym receptory alfa-adrenergiczne takim jak fentolamina.
7. W miarę konieczności zapewnić dodatkowe leczenie objawowe.

Drżenie

Drżenie po znieczuleniu tiopentalem w postaci drgań mięśni twarzy i sporadycznego nasilania się drżeń rąk, głowy, ramion i tułowia jest reakcją termiczną na podwyższoną wrażliwość na zimno.

Drżenie występuje w pomieszczeniu o niskiej temperaturze oraz w przypadku utrzymania dużej utraty ciepła podczas wentylacji za pomocą zrównoważonego znieczulenia wziewnego podtlenkiem azotu.

Postępowanie polega na ogrzaniu pacjenta kocami, utrzymywaniu temperatury w pomieszczeniu na poziomie około 22°C oraz podawaniu chloropromazyny lub metylofenidatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmaceutyczna: Barbiturany, zwykłe

Kod ATC: N01AF03

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Tiopental jest tiobarbituranem, siarkowym analogiem mocznika.

Tiopental jest ultrakrótko działającym lekiem hamujący ośrodkowy układ nerwowy, który wywołuje hipnozę i znieczulenie, ale nie ma działania przeciwbólowego. Ze względu na swoją wysoką lipofilność, przenika przez barierę krew-mózg i hamuje prawie jednocześnie korę i obszary podkorowe. Głębokość znieczulenia zależy od dawki, efekt znieczulenia postępuje od kory do poziomu rdzenia przedłużonego.

Tiopental wywołuje hipnozę w ciągu 30 do 40 sekund po iniekcji dożylniej. Powrót po niewielkiej dawce następuje szybko i może mu towarzyszyć senność i amnezja wsteczna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tiopental działa natychmiast po wstrzyknięciu. Tiopental w dawce od 3 do 4 mg/kg mc. powoduje utratę świadomości. Lek wstrzykuje się przez 30 do 40 s. Szybkie wybudzenie się po wstrzyknięciu jest wywołane przechodzeniem substancji z mózgu do innych tkanek w ciągu pierwszych 15-20 minut.

Dystrybucja

Stężenie w płynie rdzeniowym jest nieznacznie mniejsze niż w surowicy. Dystrybucja i obecność tiopentalu (podobnie jak i innych barbituranów) zależy głównie od rozpuszczalności w tłuszczach (współczynnik podziału), wiązania białek i stopnia jonizacji.

Współczynnik podziału dla tiopentalu wynosi 580. Około 80% leku we krwi wiąże się z białkiem osocza. Powtarzane podawanie leku drogą dożylną prowadzi do przedłużenia znieczulenia, dlatego że tkanka tłuszczowa pełni funkcje magazynu, tiopental ulega tam nagromadzeniu w stężeniu 6 do 12 krotnie większym niż stężenie w osoczu. Następnie, lek jest powoli uwalniany, co prowadzi do przedłużonego znieczulenia.

Metabolizm

Tiopental jest głównie rozkładany w wątrobie i w mniejszym stopniu w innych tkankach, zwłaszcza w nerkach i mózgu. Wartość pKa dla tiopentalu wynosi 7,4. Produkty biotransformacji tiopentalu są farmakologicznie nieaktywne i w większości są wydalane z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji po dożylnym podaniu pojedynczej dawki wynosi od trzech do ośmiu godzin. Tiopental w organizmie człowieka jest prawie całkowicie metabolizowany, tylko 0,3% podanej dawki pozostaje w postaci niezmienionej i jest wydalana z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

W badaniu na psach, którym podawano tiopental w dawce 25 mg/kg mc. przez 30 dni najczęstszym zjawiskiem obserwowanym w obrazie anatomopatologicznym było stłuszczenie wątroby.

Działanie immunotoksyczne

Tiopental hamuje odpowiedź immunologiczną, a zwłaszcza obniża odporność komórkową, co stwierdzono na myszach. W badaniach *in vitro* wykazano, że tiopental zaburza powstawanie reakcji typu nadwrażliwości i opóźnionej u myszy, jak również upośledza odpowiedź limfocytów wobec komórek nowotworowych. Moduluje wytwarzanie cytokin IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 TNF- α oraz IFN- γ . Tiopental ma pośredni wpływ na równowagę limfocytów Th1/Th2 oraz na chemotaksję granulocytów kwasochłonnych.

Działanie rakotwórcze

Z danych piśmiennictwa wynika, że tiopental w dawce 37,5 mg/kg mc. u myszy prawie dwukrotnie zwiększył liczbę przerzutów do płuc po do żylną inokulacji zwierząt mysimi syngenicznymi komórkami włókniakomięsaka, co wskazywałoby na możliwe działanie immunosupresyjne. Opisywano także znaczny wzrost liczby przerzutów do płuc u szczurów w stanie hipotermii, po wstrzyknięciu u komórek nowotworowych pochodzenia syngenicznego, gdy zwierzęta były znieczulane tiopentalem. Ponieważ nie określono znaczenia klinicznego powyższych obserwacji, uważa się, że dla zmniejszenia ewentualnego ryzyka dla ludzi, stosowanie tiopentalu w chirurgii onkologicznej powinno być zarezerwowane dla sytuacji, w których potencjalne korzyści przewyższają domniemane ryzyko.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Udowodniono teratogeny wpływ tiopentalu (patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu węglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Stabilność roztworów produktu Thiopental VUAB zależy od wielu czynników, w tym od rozpuszczalnika, temperatury przechowywania i ilości dwutlenku węgla, która z otoczenia przedostaje się do roztworu. Każdy czynnik lub warunek, które powoduje obniżenie pH (podwyższenie kwasowości) roztworów zwiększa prawdopodobieństwo wytrącania się w roztworze tiopentalu kwasu. Do takich czynników należy stosowanie rozpuszczalników o zbyt wysokiej kwasowości oraz wchłanianie dwutlenku węgla, który może łączyć się z wodą i tworzyć kwas węglowy.

Roztworów suksametonium, tubokuraryny lub innych leków o kwaśnym pH nie należy mieszać z roztworami produktu Thiopental VUAB.

Wszelkie niezgodności farmaceutyczne z produktem Thiopental VUAB będą prowadziły do powstania widocznego osadu.

Roztworu produktu Thiopental VUAB z widocznym osadem nie należy podawać.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po rekonstytucji

Stabilność chemiczną i fizyczną roztworów po rekonstytucji opisaną w punkcie 6.6 określono dla 24 godzin w temperaturze 2° - 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. W przypadku niezuzycia produktu natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania produktu przed jego zastosowaniem, przy czym okres ten nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2° do 8° C, chyba, że przygotowanie produktu leczniczego przeprowadzono w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Należy przygotowywać świeże roztwory produktu Thiopental VUAB i natychmiast je zużyć.

Roztwór niewykorzystany w ciągu 24 godzin należy usunąć. Przygotowanych roztworów nie wolno poddawać sterylizacji za pomocą pary.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typ II) z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem lub aluminiowym uszczelnieniem, z plastikowym wieczkiem typu *tear off*, w tekturowym pudełku.

Thiopental VUAB 0,5 g: opakowanie zawiera 1 fiolkę z szarym zamknięciem.

Thiopental VUAB 1,0 g: opakowanie zawiera 1 fiolkę z czerwonym zamknięciem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwory, których można użyć jako rozpuszczalnika to woda do wstrzykiwań lub 0,9% roztwór chlorku sodu.

Produkt leczniczy po rekonstytucji jest klarownym, żółtawym roztworem i praktycznie nie zawiera nierozpuszczonych cząstek. Rozpuszczenie proszku po dodaniu odpowiedniego rozpuszczalnika następuje w ciągu kilku sekund.

Roztwór do podawania pacjentowi przygotowuje się poprzez dodanie rozpuszczalnika, zgodnie z informacją zawartą w punkcie 4.2, oraz wstrząśnięcie w celu rozpuszczenia zawartości fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VUAB Pharma a.s.
Vltavska 53
252 63 Roztoky
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Thiopental VUAB 500 mg - 26945
Thiopental VUAB 1000 mg - 26946

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08-03-2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO