

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski kisik GTG plin 100 % medicinski plin, kriogenski

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

kisik 100 % (v/v)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, kriogenski

Kriogenski kisik je tekočina blede modre barve. Po prehodu v plinasto stanje je brezbarven plin brez vonja in okusa.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Normobarično zdravljenje s kisikom

- Zdravljenje ali preprečevanje akutne ali kronične hipoksije ne glede na izvor.
- Dovajanje sveže zmesi plinov v anesteziji ali intenzivni negi.
- Medij za vdihavanje s pomočjo nebulatorja.
- Nudenje prve pomoči s 100 % kisikom pri nesrečah s prisotno dekompresijo.

Zdravljenje je indicirano za vse starostne skupine.

- Zdravljenje akutnega napada pri bolnikih s potrjeno diagnozo glavobola v rafalih (*cluster headache*).

Zdravljenje je indicirano samo pri odraslih.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom (HBO)

- Zdravljenje stanj, pri katerih je priporočljivo zvišati vsebnost kisika v krvi in ostalih tkivih nad tisto, ki se lahko doseže pod normobaričnim tlakom.
- Zdravljenje dekompresijske bolezni, zdravljenje zračne/plinske embolije iz drugih vzrokov.
- Pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom je hiperbarično zdravljenje s kisikom indicirano predvsem pri bolnikih, ki so ali so bili nezavestni, ki so kazali nevrološke znake, poslabšano delovanje srčno-žilnega sistema ali hudo acidozo ter pri nosečnicah, ne glede na izmerjene vrednosti karboksihemoglobina (COHb).
- Dodatno zdravljenje pri osteoradionekrozi in klostridijski mionekrozi (plinski gangreni).

Zdravljenje je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Normobarično zdravljenje s kisikom

Splošna priporočila

Poglavitni namen zdravljenja s kisikom je popravek hipoksije, z zagotavljanjem vzdrževanja delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) na najmanj 8,0 kPa (60 mmHg) ali saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi na najmanj 90 % ali več. To dosežemo s prilagajanjem deleža kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2). Odmerek mora biti prilagojen bolnikovim potrebam. Delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) mora biti prilagojen potrebam posameznega bolnika ob upoštevanju tveganja za pojav toksičnih učinkov kisika (glejte poglavje 4.9).

Splošno priporočilo je, naj se uporablja najmanjši delež kisika v vdihani zmesi plinov FiO_2 , potreben za doseganje želenega rezultata zdravljenja, t.j. varnega PaO_2 . V primerih hude hipoksije je kljub temu lahko indicirana uporaba deležev kisika, pri katerih je nevarnost tveganja za pojav toksičnih učinkov kisika povečana. Zdravljenje je treba neprenehoma spremljati in učinek zdravljenja meriti s pomočjo PaO_2 ali alternativno z merjenjem saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi (SpO_2).

Akutna ali kronična hipoksija

Spontano dihanje

Kratkotrajno zdravljenje

V urgentni medicini se kisik pogosto daje preko nosnega katetra s hitrostjo pretoka 2-6 litrov kisika na minuto ali s pomočjo obrazne maske s hitrostjo pretoka 5-10 litrov kisika na minuto. Bolnikom, ki niso izpostavljeni tveganju za odpoved dihanja in imajo začetno vrednost saturacije hemoglobina s kisikom $\text{SpO}_2 < 85\%$, kisik lahko dovajamo z uporabo obrazne maske z rezervoarjem s hitrostjo pretoka 10-15 litrov na minuto.

Kadar je indicirana uporaba 100 % (vol.) kisika, je treba uporabiti obrazno masko z rezervoarjem (pretok kisika mora biti tolikšen, da zagotovi, da se rezervoar med dihanjem ne sesede) ali poseben sistem za aplikacijo kisika na zahtevo (*demand valve system*).

Delež kisika v vdihani zmesi plinov FiO_2 mora biti vzdrževan tako, da je, ob doseženem pozitivnem tlaku v dihalnih poteh ob koncu izdiha (PEEP - *positive end-expiratory airway pressure*) ali brez njega ali ob doseženem trajno pozitivnem tlaku v dihalnih poteh (CPAP - *continuous positive airway pressure*) ali brez njega, doseženi delni tlak kisika v arterijski krvi (PaO_2) ves čas večji od 8 kPa.

Kratkotrajno zdravljenje s kisikom je treba nadzorovati s pomočjo ponavljajočih meritev PaO_2 ali s pulznim oksimetrom, ki daje številčno vrednost saturacije hemoglobina s kisikom (SpO_2). Vendar ti pokazatelji predstavljajo le posredne meritve zasičenosti tkiv s kisikom. Daleč najpomembnejša je klinična ocena zdravljenja.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri bolnikih s kronično hipoksično odpovedjo dihanja, kjer se uporablja dolgotrajno zdravljenje s kisikom, je treba kisik dovajati v titriranem odmerku, ki ga predstavlja koncentracija kisika v vdihanem zraku. Pri bolnikih s KOPB običajno velja za ustrezno 88 % do 92 % saturacija s kisikom. Preveč liberalno odmerjanje, s katerim dosežemo saturacijo kisika, ki je opazno nad bolnikovo običajno ravno saturacijo, lahko vodi v depresijo dihanja zaradi neobčutljivosti kemoreceptorjev na CO_2 .

Kisik lahko dovajamo preko posebej zasnovanih mask, na primer Venturijeve maske, kjer je koncentracijo kisika mogoče nastaviti glede na pretok plina in uporabljeni nastavek. Običajno se uporabljajo koncentracije od 24 % do 35 %.

Potreba po medicinskem kisiku mora biti določena glede na izmerjene vrednosti plina v arterijski krvi in/ali glede na spremljanje SpO_2 in vzdrževanje od 88 % do 92 % saturacije. Da bi se izognili prekomernemu zaostajanju CO_2 pri bolnikih s hiperkapnijo ali zmanjšano občutljivostjo na ogljikov dioksid, je treba krvne tlake plinov spremljati in zdravljenje s kisikom ustrezno prilagoditi.

Dovajanje sveže zmesi plinov v anesteziji ali intenzivni negi

Asistirano ali nadzorovano predihavanje

Kisik se v enotah intenzivne nege pogosto uporablja. Delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) je treba titrirati glede na potrebe posameznega bolnika. Kisik se običajno dovaja s pomočjo naprave za asistirano ali nadzorovano predihavanje. Z namenom, da se olajša ujemanje ventilacije in perfuzije v pravem razmerju, rekrutacija dihalnih poti in pljučnih volumnov ter posledično zmanjša znotrajpljučne spoje, se pogosto uporablja tehnika s pozitivnim tlakom ob koncu izdiha (PEEP).

Med splošno anestezijo običajno zadošča približno 30 % delež kisika v vdihani zmesi plinov ($\text{FiO}_2 =$

0,3). Po potrebi je mogoče uporabiti tudi večje koncentracije.

Če se pri uporabi kisik meša z drugimi plini, je treba njegov delež v vdihani zmesi plinov (FiO_2) vzdrževati na najmanj 21 %. FiO_2 se lahko poveča do 100%.

Nebulizacija

Če se kisik daje z razprševanjem (nebulizacijo), se lahko uporablja kot samostojen potisni plin (100 vol. % in zadostna hitrost pretoka, da lahko razprši tekočino v nebulizacijski komori) ali pomešan z zrakom. Pri zdravljenju z nebulizacijo se za pretok kisika in/ali kisika pomešanega z zrakom običajno uporablja stalni pretok s hitrostjo 6-8 litrov na minuto.

Dekompresija

V nujnih stanjih z dekompresijo, kjer je indicirana uporaba 100 % kisika, je treba uporabiti obrazno masko z rezervoarjem (pretok kisika mora biti tolikšen, da zagotovi, da se rezervoar med dihanjem ne sesede) ali poseben sistem za aplikacijo kisika na zahtevo (*demand valve system*).

Glavobol v rafalih

Pri indikaciji akutnih napadov glavobola v rafalih je treba dovajanje kisika vzpostaviti kmalu po začetku napada. Za to indikacijo naj se kisik dovaja približno 15 minut z obrazno masko s stalnim pretokom 6 do 12 l/min, v sistemu, v katerem se zrak ne uporabi ponovno.

Pediatrična populacija

Novorojenčke (donošene, skoraj donošene in nedonošene) je treba med zdravljenjem skrbno nadzorovati. Za zagotavljanje ustrezne oksigenacije se lahko uporablja kisik v koncentracijah do 100 % (delež kisika v vdihani zmesi plinov $FiO_2 = 1,0$), vendar najkrajši možni čas. Kisik se lahko uporablja v postopkih oživljanja novorojenčkov (donošenih, skoraj donošenih in nedonošenih), vendar smernice priporočajo, da se za začetno oživljanje uporablja zrak. Poiskati je treba najmanjšo učinkovito koncentracijo, s katero se doseže zadostna oksigenacija. Za začetno zdravljenje se priporoča uporaba kisika v majhnih koncentracijah do 40 % v kombinaciji s CPAP (glejte poglavje 4.4).

Varnost in učinkovitost uporabe kisika pri otrocih vseh starosti sta dobro raziskani. Razen pri novorojenčkih (donošenih, skoraj donošenih in nedonošenih) veljajo ista priporočila za odmerjanje kot pri odraslih. Zdravljenje glavobola v rafalih pri otrocih ni indicirano.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom (HBO)

Splošna priporočila

Hiperbarično zdravljenje s kisikom (HBO) mora izvajati le ustrezno strokovno usposobljeno zdravstveno osebje. HBO pomeni dovajanje 100 % kisika pri tlaku, ki več kot 1,4-krat presega atmosferski tlak na nivoju morske gladine (1 atmosfera = 101,3 kPa = 760 mmHg). Iz varnostnih razlogov tlak pri HBO ne sme preseči 3 atmosfer. Posamezno zdravljenje (enkratna obravnava) v hiperbarični komori pri tlakih 2 do 3 atmosfere običajno traja od 60 minut do 4-6 ur, odvisno od indikacije. Zdravljenje se glede na indikacijo in klinično stanje bolnika po potrebi lahko ponovi 2 do 3-krat na dan. Da se izognemo tveganju poškodb zaradi tlaka (barotravme), morata v skladu s splošno prakso povečevanje (kompresija) in zmanjševanje tlaka (dekompresija) potekati počasi. Lečeči zdravnik naj se o trajanju in pogostnosti zdravljenja odloči glede na bolnikovo fizično in zdravstveno stanje. Priporočila za posamezna stanja so podana v nadaljevanju.

Dekompresijska bolezen in zračna/plinska embolija iz drugih vzrokov

Priporočeno je HBO pri tlakih 2,5 do 3 atmosfere v trajanju do 2-4 ure in ponovitve po potrebi.

Zastrupitev z ogljikovim monoksidom

Priporočeno je hiperbarično zdravljenje s kisikom pri tlakih 2,5 do 3 atmosfere. Običajno je potrebnih 45 minut zdravljenja.

Osteoradionekroza in klostridijska mionekroza (plinska gangrena)

Za osteoradionekrozo je priporočeno zdravljenje pri tlaku 2,4 atmosfere v trajanju približno 90 minut, za klostridijsko mionekrozo pa pri tlaku 3 atmosfere v trajanju približno 90 minut. Postopek se glede na izid zdravljenja lahko ponavlja.

Pediatrična populacija

HBO se lahko, ob ustrezni indikaciji, uporablja pri otrocih vseh starosti. Lečeči zdravnik naj se o trajanju in pogostnosti zdravljenja odloči glede na bolnikovo fizično in zdravstveno stanje.

Način uporabe

Pri ravnanju z zdravilom in njegovi uporabi upoštevajte previdnostne ukrepe. Za navodila glede priprave zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Kisik se dovaja skupaj z vdihanim zrakom. Ob izdihu bolnik izdihne zmes plinov z morebitnim presežkom kisika, ki se nato pomeša z zunanjim zrakom.

Za dovajanje kisika se mora uporabiti posebno opremo.

Normobarično zdravljenje s kisikom

Spontano dihanje

Na voljo je veliko različnih pripomočkov za dovajanje kisika bolnikom, ki spontano dihamo, na primer:

Sistemi z nizkim pretokom (low-flow systems)

To so najenostavnejši sistemi, ki ob vdihu dovajajo zmes kisika in zraka; npr. sistem, pri katerem se kisik dovaja preko preprostega rotametra, vezanega na nosni kateter ali obrazno masko.

Sistemi z visokim pretokom (high-flow systems)

Sistemi, ki zagotavljajo zmes plinov v skladu z vsemi bolnikovimi potrebami po vdihnem zraku. Ti sistemi so zasnovani tako, da dovajajo točno določeno koncentracijo kisika, na katero zunanji zrak ne vpliva (je ne razredči), npr. Venturijeva maska s konstantnim pretokom kisika, z namenom doseganja stalne koncentracije kisika v vdihnem zraku.

Aplikacija kisika na zahtevo

Sistem za aplikacijo kisika na zahtevo (*demand valve system*)/ventil dovaja kisik samo, ko bolnik dovajanje sproži sam z začetkom vdihavanja.

To je sistem, namenjen za kratkotrajno dovajanje 100 % kisika preko maske brez vstopa zunanjega zraka iz okolja, kadar je to potrebno.

Asistirano in nadzorovano predihavanje

Kadar se kisik dovaja z asistiranim ali nadzorovanim predihavanjem, se običajno uporablja zmes kisika in zraka, ki zagotovi želeni delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2). Plin lahko dovajamo z uporabo maske, trahealne cevke/traheostomije.

Dotok sveže zmesi plinov med splošno anestezijo

Med anestezijo se uporablja posebna anestezijska oprema. Anestezijska oprema običajno sestoji iz posebej zasnovanega krožnega dihalnega sistema, s pomočjo katerega se med splošno anestezijo že izdihana dihalna zmes ponovno vrača v bolnikova dihalna. Pogosto se uporablja krožni sistem z absorberjem ogljikovega dioksida, ki dopušča recirkulacijo/ponovni vdih dela že izdihanega plina.

Zunajtelesna membranska oksigenacija

Kisik se običajno dovaja z vdihavanjem (inhalira), lahko pa se s t.i. oksigenatorjem dovaja tudi neposredno v kri, na primer pri kirurških posegih na srcu (*heart-lung machine*) ali pri bolnikih s hudo, na zdravljenje odporno hipoksijo, pri katerih je potrebna zunajtelesna membranska oksigenacija [ECMO/ECLA (*extracorporeal lung assist*)].

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

HBO se izvaja v posebno oblikovani tlačni komori, namenjeni za hiperbarično zdravljenje s kisikom, v kateri je možno vzdrževati tlake, ki so do trikrat višji od atmosferskega tlaka. HBO se lahko izvaja

tudi s pomočjo zelo tesno prilegajoče se obrazne maske, kapuce, ki se tesno prilega glavi, ali s pomočjo trahealne cevke.

4.3 Kontraindikacije

Normobarično zdravljenje s kisikom

Za normobarično zdravljenje s kisikom ni absolutnih kontraindikacij.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Hiperbarično zdravljenje s kisikom je kontraindicirano pri bolnikih z nezdravljenim pnevmotoraksum ali drugimi nenamernimi stanji, pri katerih so telesne votline napolnjene s plini in ni možnosti, da bi se ujeti plin sprostil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Normobarično zdravljenje s kisikom

Splošno pravilo je, da je treba velike koncentracije kisika dajati najkrajši možen čas, potreben za doseganje želenega kliničnega rezultata. Vdihovano koncentracijo kisika je treba takoj, ko je možno, zmanjšati na najmanjšo potrebno koncentracijo. Bolnika je treba nadzorovati s ponavljajočimi se analizami arterijskega tlaka kisika (PaO_2) ali saturacije hemoglobina s kisikom (SpO_2) ter delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) titrirati tako, da ta dva parametra ostaneta na sprejemljivi klinični ravni.

Ob podaljšanem izpostavitvi večjim koncentracijam kisika, kakor so navedene v nadaljevanju, lahko pride do tvorbe kisikovih spojin/prostih radikalov, ki lahko izzovejo vnetje. Osnovni tarčni organ so pljuča, zato se je treba zavedati tveganja za pojav s kisikom izzvane disfunkcije pljuč (z znaki ali simptomi, kot je akutna poškodba pljuč/sindrom respiratorne stiske).

Študije na živalih in pri ljudeh nakazujejo, da je inhaliranje kisika s FiO_2 1,0 primerno varno, če traja manj kakor 24 ur. Na voljo so podatki, ki kažejo, da obstaja določena stopnja tolerance na izpostavitve velikim koncentracijam kisika, verjetno povezana s povečano obrambo proti kisikovim radikalom. Obstajajo poročila o primerih, kjer so bili pozitivni učinki izkazani ob do 2 dni trajajoči izpostavitvi koncentracijam do 80 vol. %. Razmerje med koristjo in tveganjem ob podaljšanem izpostavitvi večjim koncentracijam je treba oceniti za vsakega bolnika posebej. Podatki v podporni literaturi kažejo, da lahko tveganje zastrupitve s kisikom zmanjšamo na najmanjšo možno mero, če pri zdravljenju upoštevamo naslednje smernice (delež kisika v vdihanem zraku/zmesi plinov (FiO_2)):

- Kisika se v koncentracijah do 100 % ($\text{FiO}_2 = 1,0$) ne sme vdihavati več kot 6 ur.
- Kisika se v koncentracijah od 60 % do 70 % ($\text{FiO}_2 = 0,6-0,7$) ne sme vdihavati več kot 24 ur.
- Vsaka koncentracija kisika, večja od 40 % ($\text{FiO}_2 > 0,4$), lahko potencialno povzroči poškodbe tkiv po dveh dneh.

Ob vsaki uporabi kisika je treba upoštevati povečano tveganje za spontani vžig. Tveganje je povečano pri postopkih, ki vključujejo diatermijo in defibrilacijsko/elektro konverzijsko zdravljenje.

V primeru velike koncentracije kisika v vdihanem zraku/plinu se zmanjša koncentracija oziroma tlak dušika. Posledično se zmanjša koncentracija dušika v tkivih in pljučih (pljučnih mešičkih). Če kisik iz pljučnih mešičkov v kri prehaja hitreje, kot se z dihanjem dovaja dodaten kisik, lahko pride do alveolarnega kolapsa (atektaze). Razvoj atelektaze v posameznih delih pljuč lahko negativno vpliva na nasičenost arterijske krvi s kisikom, ker kljub perfuziji ne bo prišlo do izmenjave plinov v atelektaznih delih pljuč; posledično pride do neuskkljenosti ventilacije in perfuzije, to je do povečanega nastanka spojev.

Velike koncentracije kisika lahko pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo na tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi povzročijo zadrževanje ogljikovega dioksida, ki v skrajnih primerih lahko privede do narkoze, povzročene z ogljikovim dioksidom.

Pediatrična populacija

Zaradi manj razvitega obrambnega sistema in manj učinkovitega lovljenja prostih radikalov je treba posebno pozornost posvetiti zdravljenju novorojenčkov (donošenih, skoraj donošenih in nedonošenih). Potencialni negativni učinki hiperoksigenacije so pri novorojenčkih (skoraj donošenih in nedonošenih) bolj izraženi. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za nastanek očesnih poškodb, retrolentalne fibroplazije in bronhopulmonalne displazije ali drugih možnih neželenih učinkov - ki se pojavijo pri veliko manjšem deležu kisika v vdihani zmesi plinov FiO_2 kot pri odrasli populaciji - je treba uporabljati absolutno najmanjšo možno koncentracijo kisika, ki daje želeni rezultat.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Kompresija in dekompresija morata biti počasni, da se izognemo tveganju za poškodbe zaradi tlaka - barotravme.

HBO se mora zaradi potencialne nevarnosti poškodbe ploda, povzročene z oksidativnim stresom, uporabljati previdno pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi. V resnih primerih zastrupitve z ogljikovim monoksidom naj bi razmerje med koristnostjo in tveganjem govorilo v prid uporabe HBO. Uporabo pa je treba ovrednotiti pri vsaki posamezni bolnici.

HBO se mora uporabljati previdno pri bolnikih s pnevmotoraksom ali drugimi nenamernimi stanji, pri katerih so telesne votline napolnjene s plini in ni možnosti, da bi se ujeti plin sprostil (npr. pnevmoperikard), ki imajo v prsni koš vstavljen tubus, in/ali pri bolnikih s pnevmotoraksom v anamnezi. Uporabo je treba ovrednotiti pri vsakem posameznem bolniku z ozirom na tveganje za nov (tenzijski) pnevmotoraks.

Pediatrična populacija

Izkušenj pri novorojenčkih (donošenih, skoraj donošenih in nedonošenih), otrocih in mladostnikih je malo. Zaradi tega je treba HBO pri pediatrični populaciji uporabljati previdno. Razmerje med koristjo in tveganjem je treba oceniti za vsakega bolnika posebej.

Za zmanjšanje tveganja za spontani vžig se je treba izogibati uporabi mastnih snovi (npr. kozmetičnih izdelkov).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Toksični učinki na pljuča, povezani z uporabo zdravil za zdravljenje raka, kot so bleomicin, cisplatin in doksorubicin, zdravil za zdravljenje motenj srčnega ritma, kot je amjodaron, antibiotikov, kot je nitrofurantoin, zdravil za zdravljenje alkoholizma, kot je disulfiram, in kemičnih snovi, kot je parakvat, so ob sočasnem vdihavanju zvečane koncentracije kisika lahko bolj izraženi.

Pediatrična populacija

Glede uporabe kisika in medsebojnih učinkov z drugimi zdravili pri pediatrični populaciji ni dodatnih opozoril, kot so tista za odraslo populacijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Normobarično zdravljenje s kisikom

V literaturi nismo zasledili podatkov o študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja ali na razvoj zarodka oziroma ploda, ki bi raziskale vpliv potencialne toksičnosti zvečanih koncentracij kisika pod normobaričnimi pogoji na plodnost, nosečnost ali dojenje (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Ženske v rodni dobi kisik lahko uporabljajo.

Dojenje

Kisik se v obdobju dojenja lahko uporablja.

Plodnost

Dovajanje kisika nima znanih negativnih vplivov na plodnost.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Hiperbarično zdravljenje s kisikom je pri brejih miših, podganah, samicah hrčkov in kunčicah vodilo v toksične učinke (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Zaradi potencialne nevarnosti poškodbe ploda, povzročene z oksidativnim stresom, se mora HBO uporabljati previdno pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi. V hudih primerih zastrupitve z ogljikovim monoksidom je treba razmerje med koristjo in tveganjem uporabe HBO ovrednotiti pri vsaki posamezni bolnici.

Dojenje

Neželeni učinki zdravljenja s HBO na dojenje niso poznani. Vseeno se je treba dojenju v času zdravljenja s HBO izogibati.

Plodnost

Vpliv zdravljenja s HBO in učinkov na plodnost ni bil raziskan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Medicinski kisik GTG plin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Navedeni neželeni učinki so zbrani iz javno dostopne znanstvene medicinske literature in spremljanja varnosti zdravila po prihodu zdravila na trg.

Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi, so hude težave z dihanjem, tako imenovani sindrom akutne dihalne stiske. Tudi dovajanje kisika lahko povzroči depresijo dihanja. Preveč liberalno odmerjanje kisika lahko vodi v depresijo dihanja tudi pri občutljivih bolnikih z zmanjšano občutljivostjo kemoreceptorjev, kar so na primer opazili pri nekaterih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). Pogostnost tega neželenega učinka ni poznana.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z normobaričnim zdravljenjem s kisikom, so povezani s fizikalno-kemijskimi lastnostmi normobaričnega kisika, kot je npr. sposobnost povzročiti vžig in posledično opekline ter povzročitev omrzlin ob stiku s tekočim (kriogenskim) kisikom ali opremo za dovajanje kriogenskega kisika.

Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Organski sistem	zelo pogosti (≥1/10)	pogosti (≥1/100 do <1/10)	občasni (≥1/1.000 do <1/100)	redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	zelo redki (<1/10.000)	pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema						HBO: hemolitična anemija
Bolezni endokrinega sistema						

Psihiatrične motnje					HBO: anksioznost, zmedenost	
Bolezni živčevja					HBO: izguba zavesti, neopredeljena epilepsija	
Očesne bolezni				retrolentalna fibroplazija pri nedonošenčkih		HBO: miopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			HBO: občutek pritiska v srednjem ušesu, ruptura bobniča			
Srčne bolezni						
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			atelektaza, plevritis			sindrom akutne dihalne stiske, pljučna fibroza, bronhopulmonalna displazija HBO: občutek pritiska in bolečine v obnosnih sinusih (barosinusitis)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov						
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri postopkih				opekline		HBO: barotravma

HBO: Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Pediatrična populacija

Pri uporabi kisika pri novorojenčkih (donošenih, skoraj donošenih in nedonošenih) je treba upoštevati tveganje za pojav retrolentalne fibroplazije pri nedonošenčkih in razvoj bronhopulmonalne displazije. Razen omenjenega tveganja za retrolentalno fibroplazijo pri nedonošenčkih in razvoj bronhopulmonalne displazije ni razlik med neželenimi učinki pri pediatrični populaciji in pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Normobarično zdravljenje s kisikom

Začetni simptomi toksičnosti kisika so kašelj in znaki ter simptomi plevritisa ter posledično simptomi dihalne stiske.

Pri bolnikih s KOPB z zmanjšano občutljivostjo kemoreceptorjev lahko dovajanje kisika povzroči depresijo dihanja in v skrajnih primerih privede do narkoze, povzročene z ogljikovim dioksidom.

V primeru prevelikega odmerjanja kisika je treba zmanjšati koncentracijo kisika. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje za ohranjanje vitalnih funkcij (npr. asistirano predihavanje, če ima bolnik depresijo dihanja).

Če sistem za dovajanje kisika nima možnosti odzračevanja (npr. če oprema za dovajanje nima varnostnega reducirnega ventila za zmanjševanje tlaka), je dajanje kisika povezano z možnim tveganjem za pojav baro/volutravme.

Pediatrična populacija

Treba se je zavedati tveganja za preveliko odmerjanje, in sicer preveč liberalnega odmerjanja kisika pri novorojenčkih (donošenih, skoraj donošenih, nedonošenih), povezanega z oživljanjem novorojenčkov in otrok v zgodnjem obdobju življenja. Splošne smernice danes priporočajo začetno oživljanje z zrakom in dodajanje kisika samo v primeru, ko sicer ne zagotovimo ustrezne oksigenacije.

Za visoke deleže kisika in nihanja v oksigenaciji velja, da doprinašajo k razvoju retrolentalne fibroplazije.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Tveganje za preveliko odmerjanje kisika je pri zdravljenju s HBO večje kot pri normobaričnem zdravljenju s kisikom.

Pediatrična populacija

Podatkov o zdravljenju s HBO pri pediatrični populaciji je malo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina:

druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni - medicinski plini; oznaka ATC: V03AN01.

Delež kisika v zraku je približno 21 %. Kisik je življenjskega pomena in mora biti neprestano na voljo vsem tkivom za vzdrževanje proizvodnje celične energije. Končni cilj potovanja kisika po telesu so mitohondriji v posameznih celicah, kjer se kisik porablja v encimski verižni reakciji tvorbe energije. Kisik je bistvenega pomena za tvorbo energije v procesih vmesne (intermediarne) presnove v celici, to je aerobne tvorbe adenozintrifosfata (ATP) v mitohondrijih. Z višanjem deleža kisika v vdihovani mešanici plinov se parcialni gradient tlaka, s pomočjo katerega kisik potuje do celic, zvišuje. Kisik pospešuje sproščanje ogljikovega monoksida (CO), vezanega na hemoglobin in ostale proteine, ki vsebujejo železo, in tako nasprotuje negativnim zaviralnim učinkom, ki jih povzročata vezava ogljikovega monoksida na železo.

Kisik je bistvenega pomena za vzdrževanje celične presnove in hemostaze v celici. Pomanjkanje kisika hitro vodi v anaerobno stanje v celici, čemur sledi nepravilno delovanje celice in njen propad. Kisik je torej bistvenega pomena za naravno delovanje celic. Hiperoksigencija lahko povzroči

nastajanje prostih radikalov. Če je kapaciteta za odziv celice na reaktivne kisikove spojine presežena, nastopi tveganje za toksične učinke kisika na celico - vnetne reakcije, povzročene s kisikovimi radikali.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom zveča količino v plazmi raztopljenega kisika in s tem oksigenacijo krvi. Posledično se popravi tudi oksigenacija tkiv. Zvečanje oksigenacije je pomembno v kritično hipoksičnem tkivu, npr. pri penumbri ob hudi nekrozi. Zvečana oksigenacija posledično vodi v izboljšanje tkivne funkcije, celične presnove. Prav tako olajša delovanje obrambnega sistema, sposobnost za boj proti bakterijam v tkivih, zlasti ob okužbah z anaerobnimi mikroorganizmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kisik z vdihanim zrakom po dihalnih poteh potuje v pljuča. V pljučnih mešičkih zaradi razlike med delnimi tlaki poteka izmenjava plinov iz vdihanega zraka oziroma zmesi plinov v kapilarno kri. Kisik po sistemskem obtoku potuje do kapilarnega žilja v različnih tkivih telesa večinoma vezan na hemoglobin. Le zelo majhen delež kisika je prosto raztopljen v plazmi. Med prehodom skozi tkiva pride do, od delnih tlakov odvisnega, prenosa kisika v posamezne celice. Končni cilj potovanja kisika so mitohondriji v posameznih celicah, kjer se kisik porablja v encimski verižni reakciji tvorbe energije. Z višanjem deleža kisika v vdihani zmesi plinov se viša gradient delnega tlaka, ki uravnava prenos kisika v celice. Kisik, ki se absorbira v telo, se skoraj v celoti izloči kot ogljikov dioksid, ki je nastal med vmesno presnovo.

Absorpcija

Kisik prehaja v telo z vdihavanjem in se nato prenaša do pljučnih mešičkov. Delni tlak kisika v pljučnih mešičkih (P_{aO_2}) je gonilna sila za prehod kisika iz prezračenih pljučnih mešičkov preko alveolarno-kapilarne membrane. V kapilarah, ki obdajajo prezračene pljučne mešičke, je kisik raztopljen v plazmi, a tudi vezan na hemoglobin (vsebnost kisika: $(1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (P_{aO_2} \times 0,023 \text{ mL/dL/kPa})$).

Porazdelitev

Kisik se porazdeli po telesu preko sistema krvnega obtoka. Večinoma potuje vezan na hemoglobin. Dovajanje kisika je odvisno od vsebnosti kisika in od minutnega volumna srca. Prekrvavitev tkiv je odvisna od minutnega volumna srca in od sistema krvnega obtoka, krvnega tlaka in lokalne prekrvavitve.

Biotransformacija

Kisik difundira iz krvi v perifernem kapilarnem žilju, doseže celice in vstopi v notranji sistem presnove v celicah, aerobno tvorbo energije.

Izločanje

Neto izkupiček aerobne presnove je nastajanje energije [adenozintrifosfat (ATP)] in ogljikovega dioksida, ki se iz telesa izloči z dihanjem skozi pljuča.

HBO dodatno pospeši sproščanje ogljikovega monoksida, ki je hitrejše, kot bi ga lahko dosegli z vdihavanjem 100 % kisika pri normalnem tlaku.

HBO pomeni dovajanje 100 % kisika pri tlaku, ki je višji od atmosferskega tlaka, kar olajša prevzem kisika v kri in posledično zveča vsebnost kisika v arterijski krvi. Hiperbarično zdravljenje s kisikom (HBO) po Boylovem zakonu zmanjša volumen zračnih mehurčkov v tkivih sorazmerno z uporabljenim tlakom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Normobarično zdravljenje s kisikom

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Predklinične študije na živalih so pokazale, da ima lahko podaljšano neprestano vdihavanje čistega kisika lahko škodljive učinke. Povzroči lahko poškodbo tkiv v pljučih, očeh in centralnem živčnem sistemu. Čas nastanka patoloških sprememb opazno variira tako med različnimi vrstami kot tudi med živalmi iste vrste.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom je pri brejih miših, podganah, samicah hrčkov in kunčicah vodilo v zvečano stopnjo resorpcije in pojav nenormalnosti pri plodu ter zmanjšanje telesne mase plodov.

Ocena tveganja za okolje

Kisik je naravna sestavina atmosferskega zraka. Ob povečani koncentraciji kisika je treba upoštevati tveganje za pojav eksplozivnega vžiga.

Upoštevati je treba tveganje, povezano z zvišanim tlakom in dekompresijo, pri osebju, ki sodeluje pri HBO zdravljenju in vstopa v hiperbarično komoro.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Kisik je oksidant, ki intenzivno pospešuje gorenje, pri dekompresiji kisika pod visokim tlakom pa lahko pride do samovžiga. Pri ravnanju s kisikom se je treba izogibati prisotnosti olj, masti ali drugih snovi (kemikalij), ki bi se med dekompresijo kisika pod visokim tlakom lahko vžgale. Zvečane koncentracije kisika v zraku zvišajo tveganje za pojav eksplozije in požara. Kisik lahko reagira z vnetljivimi snovmi. V svoji kriogeni obliki kisik povzroča krhkost konstrukcijskih materialov, kar je bilo upoštevano pri načrtovanju rezervoarjev za shranjevanje kriogenkega kisika.

6.3 Rok uporabnosti

Za mobilne kriogenke posode z volumnom < 30 litrov je rok uporabnosti zdravila 25 dni od datuma polnitve.

Za mobilne kriogenke posode z volumnom od 30 litrov do vključno 46 litrov je rok uporabnosti zdravila 35 dni od datuma polnitve.

Za mobilne kriogenke posode s kapaciteto > 46 litrov je rok uporabnosti zdravila 60 dni od datuma polnitve.

Za transportne cisterne je rok uporabnosti zdravila 60 dni od datuma polnitve.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

NE KADITE in ne uporabljajte odprtega plamena v bližini kriogenkega vsebnika z zdravilom Medicinski kisik GTG plin. To zdravilo bo gorenje plamena močno okrepilo.

- Kriogenke vsebnike morate shranjevati v dobro prezračenem prostoru, namenjenem za shranjevanje medicinskih plinov.
- Kriogenke vsebnike morate shranjevati pokrite, vedno suhe in čiste, brez stika z vnetljivimi snovmi, pri temperaturah od -30 °C do +50 °C.
- Kriogenke vsebnike morate zaščititi pred udarci in padci.
- Kriogenke vsebnike, ki vsebujejo različne vrste plinov, morate shranjevati ločeno. Prazne in polne kriogenke vsebnike morate shranjevati ločeno.

- Kriogenske vsebnike je treba hraniti in prevažati z zaprtimi ventili.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Kriogenški vsebniki so izdelani iz nerjavečega jekla ali aluminija in opremljeni z varnostnimi ventili iz medenine in dvopoložajnimi on/off ventili iz bronu. Varnostni ventil preprečuje nastanek previsokega tlaka znotraj vsebnikov.

Tip vsebnika	Volumen (kapaciteta, izražena z litri vode)	Kapaciteta (m ³ kisika pri 1 baru in 15 °C)
Companion C31A	31	25,0
Companion 41A	41	33,5
Companion 1000	1,23	1,06
Companion T 1000 High Flow	1,23	1,06
Helios H36	36	29,1
Helios H46	46	37,6
Helios Marathon H850	0,84	0,69
Helios Plus H300	0,38	0,31
Helios Universal U36	36	29,1
Helios Universal U46	46	37,6
Liberator 20 G4	20,6	17,8
Liberator 30 G4	31,2	25,7
Liberator 37 G4	38,2	31,5
Liberator 45 G4/ 45 DF	46,6	38,3
Liberator 60 G4/ 60 DF	60,0	49,2
Spirit 300	0,30	0,28
Spirit 600	0,60	0,52
Spirit 1200	1,30	1,03
Sprint G4 LED	0,63	0,51
Stroller G4 Led / Scale	1,25	1,03
Stroller Hi-Flow G4 LED	1,20	1,03
Freelox 44 L	44	37,5
EasyMate	0,32	0,28
EasyMate 6	0,95	0,81
EasyMate 6+6	0,95	0,81
EasyMate PM2335	35	30,1
EasyMate PM2345	45	38,7
Oxy-Blu 21	21,6	18,4
Oxy-Blu 31	31,8	27,1
Oxy-Blu 37	37,9	32,3
Oxy-Blu 41	41,8	35,7
OxyLight	1,17	1,00
Easylox 30	31,5	25,8
Easylox 45	46,2	38,0
Escor2T electronic	0,38	0,33

Tip vsebnika	Volumen (kapaciteta, izražena z litri vode)	Kapaciteta (m ³ kisika pri 1 baru in 15 °C)
Escor2T pneumatic	0,38	0,33
Walky	1,2	1,02
transportne cisterne	razpon od 180 do 29.350	razpon od 154 do 25.036

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Splošna opozorila

- Prepovedano je kajenje ali uporaba odprtega ognja v prostorih, kjer se shranjujejo ali uporabljajo medicinski plini.
Shranjujte ločeno od vnetljivih materialov.
- Mask ali nosnih katetrov med izvajanjem zdravljenja nikdar ne polagajte neposredno na tkanino, ker tkanina, ki je nasičena s kisikom, lahko postane zelo vnetljiva in predstavlja vir tveganja za nastanek požara. Če pride do stika tkanine z medicinskim kisikom, jo dobro pretresite in prezračite.
- Ker je tekoči medicinski kisik zelo mrzla tekočina, je treba ob vsakem rokovanju upoštevati potencialno tveganje za omrzline in opekline zaradi mraza. Pri rokovanju je treba uporabljati ustrezno opremo in osebna zaščitna sredstva, kot so izolirne rokavice in zaščita za obraz in oči.
- Medicinski plin smete uporabiti le v zdravstvene namene.
- Različne vrste plinov in istovrstne pline različnih kakovosti morate shranjevati ločeno. Ločeno morate shranjevati tudi prazne in polne vsebnike.
- Upoštevajte previdnostne ukrepe za preprečevanje padca ali prevrnitve kriogenih vsebnikov.
- Nikdar ne uporabljajte masti, olj, ali podobnih snovi, da bi namastili ventil ali navojne vijake, ki se zataknejo. Z ventili in pripadajočimi pripomočki rokujte s čistimi in nemastnimi rokami (brez kreme za roke ipd.).
- Pri hiperbaričnem zdravljenju s kisikom se izogibajte uporabi mastnih snovi, npr. kreme za roke.
- Za čiščenje vsebnikov ali nanje vezane opreme ne uporabljajte gorljivih izdelkov, še zlasti ne materialov na oljni osnovi. Če ste v dvomu, preverite kompatibilnost.
- Pred vsako uporabo se prepričajte, da je v vsebniku zadostna količina plina za dokončanje načrtovane uporabe.
- Uporabljajte samo standardne pripomočke, namenjene uporabi oziroma dovajanju kisika.
Priključite samo opremo, ki je namenjena priključitvi tekočega medicinskega kisika.
- Ob dobavi od proizvajalca morajo imeti vsi kriogeni vsebniki nepoškodovano zaščito pred prvim odpiranjem.

Priprava na uporabo zdravila

- Preverite, da so pred prvo uporabo vsebniki zapečateni.
- Pred prvo uporabo odstranite pečat.
- Uporabite le opremo, namenjeno priključitvi tekočega medicinskega kisika.

Uporaba

- V prostorih, kjer se izvaja zdravljenje s kisikom, je prepovedano kajenje in uporaba odprtega plamena. V primeru požara poskrbite za varnost.
- Zaprite napravo za dovajanje kisika v primeru požara ali kadar je ne uporabljajte.
- Deli cistern oziroma vsebnikov in ventili lahko postanejo med uporabo mrzli. Na mrzlih delih pride do tvorbe ledu in paziti je treba, da se teh predelov ne dotikate. Ker je medicinski kisik zelo mrzla tekočina, pri vsakem rokovanju z njim obstaja nevarnost nastanka omrzlin. Pri ravnanju z njim je treba uporabljati ustrezno opremo in osebna zaščitna sredstva (izolirne rokavice ter zaščito za obraz in oči).

Uporaba pri pediatrični populaciji

Uporaba pri pediatrični populaciji se ne razlikuje od uporabe pri drugih starostnih skupinah.

Po preteku roka uporabnosti kriogenske vsebnike vrnite dobavitelju.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

GTG plin d.o.o.
Bukovžlak 65 B
3000 Celje
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02481/001-044

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 9. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 30. 8. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 3. 2023