

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski kisik SAPIO LIFE 100 % medicinski plin, stisnjeni
Medicinski kisik SAPIO LIFE 100 % medicinski plin, kriogenski

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: 100 % kisik

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni
medicinski plin, kriogenski

Plin brez barve in vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne in kronične dihalne odpovedi.
Zdravljenje v anesteziji, intenzivni negi, hiperbarični komori.

Zdravilo Medicinski kisik SAPIO LIFE je indicirano za vse starostne skupine, razen za nedonošenčke pri hiperbaričnem zdravljenju s kisikom (glejte poglavje 4.3).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kisik (stisnjeni ali kriogenski) se daje preko vdihanega zraka, pri čemer je najbolje uporabiti temu namenjene pripomočke (kot je npr. nosni kateter ali obrazna maska); odmerjanje bolniku se, ne glede na pakiranje medicinskega plina, izvaja z dozirnimi pripomočki (merilniki pretoka).

S to opremo se kisik dovaja skupaj z vdihanim zrakom. Ob izdihu bolnik izdihne zmes plinov z morebitnim presežkom kisika, ki se nato pomeša z zunanjim zrakom (odprti ali *nepovratni* dihalni sistem).

Za anestezijo se pogosto uporablja posebna oprema, ki omogoča, da se izdihana zmes plinov vrača v obtok in jo lahko bolnik ponovno vdihne (zaprt ali *povratni* dihalni sistem).

Kisik se lahko daje tudi preko tako imenovanega oksigenatorja neposredno v kri pri kirurških posegih na srcu s kardiopulmonalnim obvodnom in pri drugih stanjih, ki zahtevajo zunajtelesni krvni obtok.

Obstaja veliko število pripomočkov za dovajanje kisika, ki se v splošnem delijo na:

- *Sisteme z nizkim pretokom (Low-flow systems)*
To so najpreprostejši sistemi, ki vdihanemu zraku dovajajo zmes kisika. Tak je na primer sistem, pri katerem se kisik dovaja/odmeri s pomočjo preprostega rotametra, ki je povezan z nosnim katetrom ali obrazno masko.
- *Sisteme z visokim pretokom (High-flow systems)*
Sistemi so zasnovani tako, da zagotavljajo zmes plinov, ki zadovolji bolnikove potrebe po vdihanjem zraku. Ti sistemi so zasnovani tako, da zagotavljajo točno določeno koncentracijo kisika, na katero zrak iz okolja ne vpliva/je ne razredči, npr. Venturijeva maska s konstantnim pretokom kisika za zagotavljanje stalne koncentracije kisika v vdihanjem zraku.
- *Sisteme za aplikacijo kisika na zahtevo*

Sistemi so zasnovani za aplikacijo 100 % kisika brez vstopa zunanjega zraka iz okolja, namenjeni so kratkotrajnemu dovajanju kisika, kadar je to potrebno.

- *Način uporabe kisika pri hiperbaričnem zdravljenju*

Hiperbarično zdravljenje s kisikom izvajamo v posebno oblikovanih tlačnih komorah, ki so namenjene za hiperbarično zdravljenje s kisikom. V njih lahko dosegamo zračni tlak, ki je do 3-krat višji od atmosferskega tlaka. Hiperbarično zdravljenje s kisikom lahko izvajamo tudi s tesno prilegajočo se obrazno masko ali s pomočjo kapuce, ki se tesno prilega glavi, ali s pomočjo trahealne cevke.

Normobarično zdravljenje s kisikom

Normobarično zdravljenje s kisikom pomeni dovajanje zmesi plinov, ki je bogatejša s kisikom kot atmosferski zrak, tj. vsebuje delež kisika v vdihani zmesi plinov (F_{iO_2}), ki je višji od 21 %, pri delnem tlaku med 0,21 atmosfere in 1 atmosfero (0,213 bara in 1,013 bara).

Pri bolnikih, ki nimajo odpovedi dihanja, se lahko kisik dovaja ob spontanem predihavanju prek nosnega katetra, nazofaringealnih cevk ali ustreznih mask.

Pri bolnikih z dihalno odpovedjo ali v anesteziji je treba kisik dajati z asistiranim predihavanjem.

V jeklenkah s kisikom je najvišji tlak v notranjosti približno 200 barov. Tlak se uravnava z regulatorjem in je prikazan na merilniku tlaka. Če pomnožimo vrednost, ki jo kaže merilnik tlaka, z litrsko vsebino jeklenke, dobimo količino kisika, ki je še na voljo v jeklenki.

(Primer: Približni izračun vsebine: vsebina jeklenke je 10 litrov, merilnik tlaka pa kaže 200 barov, kar pomeni 2000 litrov kisika. Pri porabi 2 litra na minuto bo jeklenka prazna po približno 16 urah).

Spontano predihavanje

Bolniki s kronično dihalno odpovedjo: kisik je treba odmerjati s pretokom od 0,5 l/min do 2 l/min, pri čemer naj bo vrednost določena na podlagi plinske analize arterijske krvi.

Bolniki z akutno dihalno odpovedjo: kisik je treba odmerjati s pretokom od 0,5 l/min do 15 l/min, pri čemer naj bo vrednost določena na podlagi plinske analize arterijske krvi.

Asistirano ali nadzorovano predihavanje

Najmanjši delež kisika v vdihani zmesi plinov (F_{iO_2}) je 21 % in se lahko poveča do 100 %.

Cilj zdravljenja s kisikom je zagotoviti, da delni tlak kisika v arterijski krvi (P_{aO_2}) ni nižji od 8,0 kPa (60 mmHg) ali da nasičenost hemoglobina s kisikom v arterijski krvi ni nižja od 90 % s prilagajanjem deleža kisika v vdihanem plinu (F_{iO_2}).

Odmerek je treba prilagoditi glede na potrebe posameznega bolnika.

Splošno priporočilo je, da se uporablja najmanjši odmerek F_{iO_2} , potreben za doseganje želenega rezultata zdravljenja, tj. ohraniti vrednosti P_{aO_2} v normalnem razponu. V primerih hude hipoksije se lahko uporabijo odmerki F_{iO_2} , pri katerih je nevarnost tveganja za pojav toksičnih učinkov kisika povečana.

Potrebno je stalno spremljanje zdravljenja in stalno ocenjevanje terapevtskega učinka z merjenjem delnega tlaka kisika v arterijski krvi (P_{aO_2}) ali s pulzno oksimetrijo (nasičenost arterijske krvi s kisikom (SpO_2)).

Pri kratkotrajnem zdravljenju s kisikom je treba vzdrževati delež kisika v vdihani zmesi plinov (F_{iO_2}) 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 (P_{aO_2}) ves čas večji od 8 kPa, pri čemer se je treba izogibati $F_{iO_2} > 0,6$ % tj. 60 % O_2 v vdihani zmesi plinov.

Kratkotrajno zdravljenje s kisikom je treba spremljati s ponavljajočimi se meritvami plinov v arterijski krvi (P_{aO_2}) ali s pulzno oksimetrijo, ki daje številčno vrednost nasičenosti hemoglobina s kisikom (SpO_2). Vendar so ti indeksi le posredni kazalniki oksigenacije tkiv. Daleč najpomembnejša je klinična ocena zdravljenja.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba potrebo po dodatnem kisiku določiti z merjenjem vrednosti plinov v arterijski krvi. Da bi preprečili prekomerno zadrževanje ogljikovega dioksida pri bolnikih s hiperkapnijo, je treba tlake plinov v krvi spremljati in zdravljenje s kisikom ustrezno prilagoditi.

Majhne koncentracije kisika je treba uporabljati pri bolnikih z dihalno odpovedjo, ki so odvisni od hipoksije kot stimulusa za dihanje (npr. zaradi KOPB). Koncentracija kisika v vdihanem zraku ne sme presegati 28 %; pri nekaterih bolnikih je lahko celo 24 % preveč.

Če so kisiku primešani drugi plini, mora biti delež kisika v vdihani zmesi plinov (F_{iO_2}) večji od 21 %. V praksi koncentracija 30 % ponavadi predstavlja spodnjo mejo. Koncentracijo vdihanega kisika se lahko po potrebi poveča do 100 %.

Novorojenčkom se lahko po potrebi daje koncentracije kisika tudi do 100 %, vendar je treba med zdravljenjem novorojenčka skrbno spremljati. Po splošnem priporočilu se je treba izogibati koncentracijam kisika, ki presegajo 40 %, zaradi nevarnosti poškodbe očesne leče ali kolapsa pljuč. Tlak kisika v arterijski krvi (PaO_2) je treba skrbno spremljati. Če je PaO_2 pod 13,3 kPa (100 mmHg) in ni večjih nihanj v oksigenaciji, se tveganje za poškodbe oči zmanjša. Tveganje za poškodbe oči se zmanjša tudi s preprečitvijo večjih nihanj oksigenacije (glejte tudi poglavje 4.4).

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Hiperbarično zdravljenje s kisikom vključuje uporabo 100 % kisika pri tlaku, ki 1,4-krat presega atmosferski tlak na nivoju morske gladine (1 atmosfera = 101,3 kPa = 760 mm Hg). Iz varnostnih razlogov tlak v hiperbarični komori ne sme preseči 3 atmosfer.

Dovajanje kisika mora potekati v hiperbarični komori.

Posamezno zdravljenje v hiperbarični komori pri tlakih od 2 atmosfer do 3 atmosfer (tj. med 2,026 bari in 3,039 bari) traja običajno od 60 minut do 4-6 ur. Zdravljenje se lahko, glede na klinično stanje bolnika, po potrebi ponovi 2-4-krat na dan.

Povečanje tlaka (kompresijo) in zmanjšanje tlaka (dekompresijo) je treba izvesti počasi, da bi se izognili tveganju za nastanek poškodb zaradi tlaka (barotravm) v telesnih votlinah v katerih je zrak in so povezane z zunanostjo.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom mora opravljati za to zdravljenje usposobljeno osebje.

4.3 Kontraindikacije

Normobarično zdravljenje s kisikom: ni absolutnih kontraindikacij.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom:

- bulozni emfizem
- evolutivna oblika astme
- pnevmotoraks, anamneza pnevmotoraksa
- kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)
- pljučnica povzročena s *Pneumocystis carinii*
- epilepsija
- klavstrofobija
- normalna evolutivna nosečnost (prvo trimesečje) pri neakutnih patologijah
- okužba zgornjih dihal
- hipertermija
- dedna sferocitoza
- optični nevritis
- maligni tumorji
- acidoza
- sočasno jemanje nekaterih zdravil, kot so doksorubicin, adriamicin, bleomicin, daunorubicin, cisplatin, steroidi, disulfiram, in snovi, kot so alkohol, aromatski ogljikovodiki, nikotin
- nedonošenčki

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kisik je treba dajati previdno in ga prilagajati glede na individualne potrebe bolnika. Cilj je vedno uporabiti najmanjši možni odmerek za vzdrževanje tlaka 8 kPa (60 mmHg). Večje koncentracije je treba dajati čim krajši čas in ob skrbnem spremljanju vrednosti plinov v krvi. Kisik se lahko za navedeni čas varno uporablja v naslednjih koncentracijah:
do 100 %: manj kot 6 ur

60–70 %: 24 ur

40–50 %: med drugim 24-urnim obdobjem

Kisik je lahko toksičen po dveh dneh pri koncentracijah, večjih od 40 %.

Pri bolnikih z dihalno odpovedjo, ki so odvisni od hipoksije kot stimulusa za dihanje, je treba uporabljati majhne koncentracije kisika. V teh primerih je treba redno spremljati zdravljenje z merjenjem tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali s pulzno oksimetrijo (nasičenost arterijske krvi s kisikom (SpO_2)) in klinično oceno.

Dajanje kisika bolnikom z dihalno odpovedjo, povzročeno z zdravili (opioidi, barbiturati), ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), lahko dodatno poslabša dihalno odpoved zaradi hiperkapnije, ki je posledica zvišanih ravni ogljikovega dioksida v krvi, ki izniči učinke na receptorje.

Z veliko koncentracijo kisika v vdihanem zraku/plinu, se koncentracija/tlak dušika zmanjša. Zato se koncentracija dušika v tkivih in pljučih (alveolih - pljučnih mešičkih) zmanjša. Če prehaja kisik iz pljučnih mešičkov v kri hitreje kot je na voljo v vdihanem zraku, se lahko pojavi alveolarni kolaps (razvoj atelektaze). Razvoj atelektaze v posameznih delih pljuč vodi k tveganju manjše nasičenosti arterijske krvi s kisikom, kljub dobri perfuziji, zaradi pomanjkanja izmenjave plinov.

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

Bolniki s tveganjem hiperkapnične dihalne odpovedi

Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom z zmanjšano občutljivostjo na tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi ali bolnikom s tveganjem za hiperkapnično dihalno odpoved ("hypoxic drive" oz. hipoksični impulz) (npr. pri bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), cistično fibrozo, patološko debelostjo, deformacijami prsnega koša, živčno-mišičnimi boleznimi, prekomernimi odmerki zaviralcev dihanja). Dodatno dajanje kisika lahko pri teh bolnikih povzroči depresijo dihanja in poveča PaCO_2 s posledično simptomatsko respiratorno acidozo (glejte poglavje 4.8). Pri teh bolnikih je treba zdravljenje s kisikom skrbno titrirati. Ciljna nasičenost s kisikom, ki jo je treba doseči, je lahko nižja kot pri drugih bolnikih, kisik pa je treba dovajati z nižjo hitrostjo pretoka.

Posebna pozornost pri bolnikih s pljučnimi poškodbami zaradi bleomicina

Pljučna toksičnost zaradi zdravljenja z visokimi odmerki kisika lahko dodatno poslabša poškodbe pljuč, ki so nastale zaradi uporabe bleomicina, četudi je od začetne poškodbe minilo že več let. Zato je lahko ciljna nasičenost s kisikom, ki jo je treba doseči, nižja kot pri drugih bolnikih (glejte poglavje 4.5).

Pediatrična populacija

Zaradi večje občutljivosti novorojenčkov na dodatni kisik je treba uporabiti najmanjšo še učinkovito koncentracijo kisika, da se doseže primerna stopnja oksigenacije za novorojenčke. Pri nedonošenčkih in novorojenčkih lahko povečan tlak kisika v arterijski krvi (PaO_2) povzroči retinopatijo pri nedonošenčkih (glejte poglavje 4.8), kronične pljučne bolezni, intraventrikularne krvavitve. Priporočljivo je, da se oživljanje donošenih ali skoraj donošenih novorojenčkov začne z zrakom namesto s 100 % kisikom. Optimalna koncentracija kisika in ciljna vrednost kisika pri nedonošenčkih nista natančno znani. V tem primeru je treba odmerjanje kisika, če je to potrebno, pozorno spremljati in uravnavati s pulznim oksimetrom.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom (HBOT - Hyperbaric oxygen therapy)

Dajanje kisika v hiperbarični komori je treba skrbno ovrednotiti glede na razmerje med tveganji in koristmi v naslednjih primerih:

- ponavljajoči se otitis in/ali sinusitis, laringokela, mastoidna votlina, vestibularni sindrom, izguba sluha in nedavni kirurški poseg srednjega ušesa;
- ishemična in/ali kongestivna bolezen srca; pri bolnikih z akutnim koronarnim sindromom ali akutnim miokardnim infarkt, ki prav tako potrebujejo hiperbarično zdravljenje, kot v primeru zastrupitve s CO, je treba hiperbarično zdravljenje izvajati previdno zaradi možne koronarne hiperoksične vazokonstrikcije;
- arterijska hipertenzija, ki se ne zdravi farmakološko;
- restriktivna in/ali huda restriktivna pljučna bolezen;

- glavkom, odstop mrežnice, tudi po kirurškem posegu (kompenzacijski manevri);
- epileptični napadi ali epilepsija v anamnezi;
- nenadzorovana zvišana telesna temperatura;
- huda anksioznost, psihoza, klavstrofobija.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Hiperbarično zdravljenje lahko vpliva na presnovo glukoze. Vazokonstriktorni učinki hiperbaričnega zdravljenja lahko poslabšajo tudi podkožno absorpcijo insulina, zaradi česar bolnik tvega hipoglikemijo. Zato je morda treba razmisliti o spremljanju glukoze v krvi med posameznimi hiperbaričnimi zdravljenji.

Bolezni dihal

Zaradi dekompresije se na koncu zdravljenja v hiperbarični komori prostornina plina poveča, medtem ko se tlak v komori zmanjša, kar lahko privede do delnega pnevmotoraksa ali poslabšanja obstoječega pnevmotoraksa. Pri bolniku z obstoječim pnevmotoraksom, za katerega ni bila opravljena drenaža, lahko dekompresija povzroči tenzijski pnevmotoraks.

Poleg tega je treba ob upoštevanju nevarnosti povečanja prostornine plina v fazi dekompresije med hiperbaričnim zdravljenjem pri bolnikih z nezadostno nadzorovano astmo, pljučnim emfizemom, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) ali nedavnim kirurškim posegom prsnega koša temeljito ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem hiperbaričnega zdravljenja.

VARNOST (glejte tudi poglavje 6.6)

Kisik je oksidativna snov in pospešuje gorenje. V prisotnosti gorljivih snovi, kot so maščobe (olja, maziva) in organske snovi (tkanine, les, papir, plastika itd.), lahko kisik spontano, zaradi učinka sprožilca (npr. iskre, odprtega plamena, vira vžiga) ali zaradi adiabatne kompresije, ki se lahko pojavi v opremi za zmanjševanje tlaka (reducirnih ventilih) med nenadnim zmanjšanjem tlaka plina, sproži vžig. Zato morajo biti vse snovi, ki pridejo v stik s kisikom, klasificirane kot snovi, združljive z izdelkom v običajnih pogojih uporabe.

- Vsak sistem ali vsebnik za oskrbo s kisikom mora biti zaradi izgorevanja kisika oddaljen od virov toplote: zato je treba ob prisotnosti medicinskega kisika v bolnišnici in v domačem okolju upoštevati potrebne varnostne ukrepe.
- Kisik lahko povzroči nenaden vžig tlečih materialov ali oglja; zato v bližini vsebnikov in sistemov za dovajanje kisika ni dovoljeno kaditi ali imeti nezaščitenega in odprtega ognja.
- Ne kadite v okolju, kjer se izvaja zdravljenje s kisikom.
- Ne postavljajte jeklenk ali vsebnikov v bližino virov toplote.
- V bližini bolnikov, ki prejemajo kisik, se ne sme uporabljati električne opreme, ki lahko oddaja iskre.
- Strogo je prepovedano manipulirati s priključki jeklenk/vsebnikov, opremo za doziranje in pripadajočimi dodatki ali sestavnimi deli. **(OLJA IN MAŠČOBE SE LAHKO OB STIKU S KISIKOM SAMODEJNO VŽGEJO).**
- Izogibati se je treba stiku z olji, maščobami ali drugimi ogljikovodiki.
- Strogo je prepovedano rokovati z opremo in sestavnimi deli, če imate na rokah, oblačilih ali obrazu ostanke masti, olja, krem ali različnih mazil. Ne uporabljajte krem ali mastnih šmink/kozmetičnih sredstev.
- V oksigeniranem okolju se oblačila lahko nasičijo s kisikom.
- Dotikanje zamrznjenih delov je strogo prepovedano (za kriogenske vsebnike).
- Jeklenk in prenosnih kriogenskih vsebnikov ne smete uporabljati, če so vidno poškodovane ali obstaja sum, da so bile poškodovane ali izpostavljene ekstremnim temperaturam.
- Uporabljate lahko samo opremo, ki je primerna za uporabo z določeno plinsko jeklenko in določenim plinom.
- Pri odpiranju in zapiranju ventila jeklenke ne uporabljajte klešč ali kakšnega drugega orodja, da ne poškodujete ventila.
- V primeru puščanja iz jeklenke nemudoma zaprite ventil jeklenke, če lahko to storite varno. Če ventila ne morete zapreti, odnesite jeklenko iz zaprtih prostorov na prosto, kjer jo lahko varno izpraznite.

- Ventile praznih jeklenk je treba zapreti.
- Kisik je močan oksidant in lahko burno reagira z organskimi spojinami. Zato je treba pri ravnanju s plinskim jeklenkami in njihovem skladiščenju upoštevati posebne varnostne ukrepe.
- Uporaba plina pod pritiskom ni dovoljena.

Ozeblina zaradi neposrednega stika z utekočinjenim kisikom

Kisik se utekočini pri približno $-183\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pri tako nizkih temperaturah lahko stik tekočega kisika s kožo ali sluznico povzroči ozeblino. Pri rokovanju s kriogenimi vsebniki je treba upoštevati posebne varnostne ukrepe: uporabljajte primerna zaščitna oblačila (rokavice, očala, ohlapna oblačila in hlače, ki pokrivajo čevlje). Če pride tekoči kisik v stik s kožo ali očmi, je treba prizadeta območja sprati z veliko količino hladne vode ali uporabiti hladne obkladke; v primeru takšnih poškodb je treba takoj poiskati zdravniško pomoč.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kisika ne smemo dajati hkrati z zdravili, ki povečujejo njegovo toksičnost, kot so kateholamini (npr. adrenalin, noradrenalin), kortikosteroidi (npr. deksametazon, metilprednizolon), hormoni (npr. testosteron, tiroksin), kemoterapevtiki (bleomicin, ciklofosfamid, 1,3-bis (2-kloroetil)-1-nitrozosečnina) in protimikrobna sredstva (npr. nitrofurantoin).

Rentgenski žarki lahko povečajo toksičnost kisika. Toksičnost kisika se lahko poveča tudi pri hipertirozi, pomanjkanju vitamina C, E in glutationa.

Pljučna toksičnost, povezana z zdravili, kot so bleomicin, aktinomycin, amjodaron, nitrofurantoin in podobni antibiotiki, se lahko poslabša s hkratnim vdihavanjem velikih koncentracij kisika.

Pri bolnikih s predhodno zdravljeno poškodbo pljuč zaradi kisikovih radikalov lahko zdravljenje s kisikom to poškodbo še poslabša, npr. pri zdravljenju zastrupitve s parakvatom.

Kisik lahko poslabša depresijo dihanja, ki jo je povzročil alkohol.

Zdravila z znanimi neželenimi interakcijami so: adriamicin, menadion, promazin, klorpromazin, tioridazin in klorokin. V tkivih z veliko koncentracijo kisika, zlasti v pljučih, bodo ti učinki izrazitejši.

V prisotnosti kisika dušikov oksid hitro oksidira in tvori nitrirane derivate, ki dražijo bronhialni epitelij in alveolokapilarno membrano. Poglavitna nastala spojina je dušikov dioksid (NO_2). Hitrost oksidacije je sorazmerna z začetnimi koncentracijami dušikovega oksida in kisika v vdihanem zraku ter s časom trajanja stika med NO in O_2 .

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih kažejo na reproduktivno toksičnost po odmerjanju kisika pri zvišanem tlaku in v velikih koncentracijah (glejte poglavje 5.3). Ni znano, v kolikšni meri so te ugotovitve pomembne za ljudi.

Normobarično zdravljenje s kisikom

Med nosečnostjo se lahko uporablja kisik pri atmosferskem tlaku (s tlakom, nižjim od 0,6 atmosfere), vendar le, če je to potrebno, tj. v primeru življenjske ogroženosti, nosečnice v kritičnem stanju ali v stanju hipoksemije.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Uporaba hiperbaričnega zdravljenja je kontraindicirana pri normalni evolutivni nosečnosti (prvo trimesečje), pri neakutnih patoloških stanjih. HBOT v nosečnosti lahko povzroči oksidativni stres zaradi presežka kisika, kar lahko škoduje plodu. V primeru hude zastrupitve z ogljikovim monoksidom se zdi, da je razmerje med koristjo in tveganjem v prid uporabi hiperbaričnega zdravljenja.

Dojenje

Kontraindikacij za uporabo kisika med dojenjem ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Normobarično zdravljenje s kisikom

Zdravilo Medicinski kisik SAPIO LIFE 100 % nima vpliva ali pa ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Po zdravljenju s HBOT so poročali o motnjah vida in sluha, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

Bolniki naj se izogibajo vožnji in upravljanju strojev, dokler vsi negativni učinki na pozornost in budnost popolnoma ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Različna tkiva so različno občutljiva za hiperoksijo; najbolj občutljiva so pljuča, možgani in oči.

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na dihalih

Pri normalnem tlaku se prvi znaki (traheobronhitis, bolečine v poprsnici ter suh kašelj) pojavijo že po 4-urni izpostavljenosti 95 % kisiku. Zmanjšanje forsirane vitalne kapacitete se lahko pojavi po 8-12 urni izpostavljenosti 100 % kisiku, medtem ko je za resne poškodbe potreben veliko daljši čas izpostavljenosti. Intersticijski edem se lahko pojavi po 18-urni izpostavljenosti 100 % kisiku in lahko povzroči fibrozo pljuč. Učinki na dihalo, o katerih poročajo v zvezi z zdravljenjem s HBOT, so na splošno podobni učinkom normobaričnega zdravljenja s kisikom, vendar je čas do pojava simptomov krajši.

Vdihavanje velikih koncentracij kisika lahko povzroči atelektazo zaradi zmanjšanja dušika v pljučnih mešičkih in neposrednega učinka kisika na alveolarni surfaktant.

Razvoj atelektaze v posameznih delih pljuč lahko povzroči tveganje za slabšo zasičenost arterijske krvi s kisikom, saj kljub dobri perfuziji v prizadetih predelih pljuč ni izmenjave plinov. Razmerje med ventilacijo in perfuzijo se poslabša, zaradi česar pride do pljučnih spojev (intrapulmonalni šant).

Pri bolnikih z dolgotrajnimi obolenji, povezanimi s kronično hipoksijo in hiperkapnijo, je morda treba prilagoditi načine nadzora ventilacije. V teh okoliščinah lahko odmerjanje prevelikih koncentracij kisika povzroči depresijo dihanja zaradi zaviranja ventilacijskega dražljaja, ki ga povzroči učinek naglega povečanja delnega tlaka kisika na ravni karotidnih in aortnih kemoreceptorjev, kar povzroča poslabšanje hiperkapnije, respiratorno acidozo in v skrajnem primeru zastoj dihanja (glejte poglavje 4.4). Dajanje kisika pri bolnikih z depresijo dihanja, povzročeno z zdravili (opioidi, barbiturati) ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), lahko še dodatno ovira ventilacijo, saj v teh pogojih hiperkapnija ne more stimulirati centralnih kemoreceptorjev, medtem ko hipoksija še vedno lahko stimulira periferne kemoreceptorje.

Toksičnost za centralni živčni sistem

Toksičnost za centralni živčni sistem se lahko razvije če bolniki vdihavajo 100 % kisik pri tlaku, višjem od 2 atmosfer. Zgodnji znaki vključujejo zamegljen vid, zmanjšan periferni vid, tinitus, motnje dihanja in lokalizirano trzanje mišic, zlasti v predelu oči, ust in čela. Nadaljevanje izpostavljenosti lahko privede do vrtoglavice in navzee, ki jima sledijo spremenjeno vedenje (tesnoba, zmedenost, razdražljivost), znižanje ravni zavesti (do izgube zavesti) in generalizirane konvulzije. Izpadi, ki jih povzroča hiperoksija, naj bi bili reverzibilni, saj ne povzročajo trajnih nevroloških poškodb in izzvenijo po zmanjšanju delnega tlaka vdihanega kisika.

Neželeni učinki, povezani s hiperbaričnim zdravljenjem s kisikom (HBOT – Hyperbaric oxygen therapy)

Zdravljenje s HBOT lahko povzroči barotravmo zaradi povečanega pritiska na stene zaprtih telesnih votlin kot so notranje uho s tveganjem za edem ali rupturo bobniča (z bolečino in možno krvavitvijo), obnosni sinusi ali pljuča s posledičnim tveganjem za pojav pnevmotoraksa. Možna je tudi barotravma zob (ujet zrak v zobu lahko ob povečanju pritiska povzroči bolečino, odstop zalivke ali zlom zoba). Zaradi sorazmerno majhne velikosti nekaterih hiperbaričnih komor se lahko pri bolnikih pojavi tesnoba, ki ni neposredno povezana z uporabo kisika.

Toksičnost za oči

Poročali so o napredujoči miopiji v primeru večkratnega hiperbaričnega zdravljenja. Mehanizem še ni pojasnjen, vendar se priporoča višji lomni indeks zaščitnih leč. V večini primerov so se spremembe spontano popravile. Kljub temu pa je tveganje trajnih sprememb po več kot 100 zdravljenjih povečano. Po prenehanju zdravljenja s HBOT se je miopija v prvih nekaj tednih običajno hitro popravljala, medtem ko se je v kasnejših obdobjih upočasnila, in trajala od nekaj tednov do enega leta. Mejnih vrednosti števila zdravljenj s HBOT, obdobja ali trajanja ni mogoče oceniti.

Pediatrična populacija

Pri novorojenčkih, zlasti nedonošenčkih, ki so izpostavljeni velikim koncentracijam kisika $FiO_2 > 40\%$, $PaO_2 > 80$ mmHg ali dlje časa (več kot 10 dni s $FiO_2 > 30\%$), se lahko pojavi tveganje začasno ali trajno retrolentalno fibroplastično retinopatijo (retinopatija nedonošenčkov, glejte poglavje 4.4).

Dajanje kisika spreminja količino kisika, ki se prenaša v različna tkiva. Povečanje lokalne koncentracije kisika, predvsem raztopljene frakcije, povzroči povečanje nastajanja reaktivnih kisikovih spojin in posledično povečanje antioksidativnih encimov ali endogenih antioksidativnih spojin.

Morebitno neposredno oksidativno škodo zaradi kisika je treba oceniti pri zdravljenju nedonošenčkov, na katere lahko negativno in trajno vpliva lipidna peroksidacija, ki prizadene celične membrane. Pri teh bolnikih, ki še nimajo endogenih antioksidantov z zaščitnim učinkom, lahko dajanje kisika prispeva k razvoju trajnih patoloških stanj, ki vplivajo na pljučni parenhim (bronhopulmonalna displazija; pljučna fibroza), vse do dihalne odpovedi.

Tveganje nastanka požara: Tveganje nastanka požara je večje, če so prisotne velike koncentracije kisika in viri vžiga, ki lahko povzročijo toplotne opekline (glejte poglavje 4.4).

Pri neposrednem stiku z utekočinjenim kisikom pride do ozeblin (glejte poglavje 4.4).

V preglednicah spodaj so navedeni ugotovljeni neželeni učinki glede na organske sisteme in pogostnost. Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki, povezani z normobaričnim zdravljenjem s kisikom

	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	Zelo redki ($< 1/10\,000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Očesne bolezni	retinopatija nedonošenčkov					

	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Zelo redki ($< 1/10\ 000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora						pljučna toksičnost: <ul style="list-style-type: none"> • traheobronhitis (bolečine v poprsnici, suh kašelj) • intersticijski edem • fibroza pljuč poslabšanje hiperkapnije pri bolnikih s kronično hipoksijo/ hiperkapnijo, zdravljeno z zelo visokimi odmerki FiO_2 : <ul style="list-style-type: none"> • hipoventilacija • respiratorna acidoza • dihalna odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						suha sluznica, lokalno draženje in vnetje sluznice

Neželjeni učinki, povezani s hiperbaričnim zdravljenjem s kisikom

	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Zelo redki ($< 1/10\ 000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Presnovne in prehranske motnje				hipoglikemija (pri sladkornih bolnikih)		
Psihiatrične motnje						neobičajno vedenje
Bolezni živčevja		konvulzije				
Očesne bolezni	napredujoča miopija					zmanjšan periferni vid,

	Zelo pogosti (≥1/10)	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Občasni (≥1/1000 do <1/100)	Redki (≥1/10 000 do <1/1000)	Zelo redki (<1/10 000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
						zamegljen vid, katarakta
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečine v ušesih		perforacija bobniča			vrtočlavica, motnje sluha, akutni serozni otitis media, tinitus
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				dispneja		težave z dihanjem
Bolezni prebavil						navzea
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						lokalizirani mišični krči
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	barotravma (obnosni sinusi, ušesa, pljuča, zobje itd.)					

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

Toksični učinki kisika se spreminjajo glede na tlak vdihanega kisika in trajanje izpostavljenosti.

Simptomi zastrupitve s kisikom so enaki kot pri hiperoksiji.

Simptomi pljučne toksičnosti vključujejo traheobronhitis (bolečine v poprsnici, suh kašelj), intersticijski edem in fibrozo pljuč.

Simptomi toksičnosti za centralni živčni sistem, ki jih opazimo pri zdravljenju s HBOT, vključujejo tinitus, motnje vida in sluha, mišično trzanje, zlasti v predelu oči, ust in čela. Nadaljevanje izpostavljenost lahko povzroči omotico in navzeo, ki jima sledijo spremenjeno vedenje (tesnoba, zmedenost, razdražljivost), v končni fazi izguba zavesti in generalizirane konvulzije.

Očesna toksičnost pri zdravljenju s HBOT vključuje zamegljen vid in zmanjšan periferni vid.

Pediatrična populacija

Toksičnost za oči pri novorojenčkih: pri nedonošenčkih, ki so izpostavljeni velikim koncentracijam kisika, se lahko pojavi retinopatija nedonošenčkov.

Bolniki, ki tvegajo hiperkapnično dihalno odpoved

Dodatna aplikacija kisika lahko pri teh bolnikih povzroči depresijo dihanja in poveča PaCO₂ s posledično simptomatsko respiratorno acidozo.

Ob zastrupitvi s kisikom zaradi hiperoksije je treba zmanjšati ali, če je to mogoče, prekiniti zdravljenje s kisikom in začeti s simptomatskim zdravljenjem.

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 pride z vdihanim zrakom prek dihalnih poti v pljuča, kjer v pljučnih mešičkih zaradi razlike med delnimi tlaki poteka izmenjava plinov iz vdihanega zraka/zmesi plinov v kapilarno kri. Prenos kisika, ki je v veliki meri vezan na hemoglobin, poteka po sistemskem krvnem obtoku do kapilar v različnih tkivih telesa. Zaradi gradienta tlaka se kisik iz kapilar prenese do različnih celic, končni cilj poti kisika po telesu so mitohondriji v posameznih celicah, kjer sodeluje v encimski verižni reakciji, kjer nastaja energija.

S povečanjem deleža kisika v vdihani zmesi zraka/mešanici plinov se povečuje gradient delnega tlaka plina, ki uravnava prenos kisika v celice.

Kisik je bistven za človeško življenje in mora biti neprestano na voljo vsem tkivom za vzdrževanje proizvodnje celične energije. Sodeluje v presnovi in v celičnem katabolizmu ter omogoča nastajanje energije v obliki adenzin trifosfata (ATP). V normobaričnih pogojih zmanjšanje pretoka krvi, povečanje razdalje med kapilarami in celicami (vnetni ali stazni edem), fizikalno-kemične lezije ali kakršne koli spremembe v prenosu ali difuziji kisika povzročijo nepravilno delovanje ali smrt celic.

Spremembe v delnem tlaku kisika v krvi vplivajo na srčno-žilni sistem, na respiratorni sistem, na celično presnovo in na centralni živčni sistem. Pomanjkanje kisika, ki povzroči tkivno hipoksijo, ima za posledico hitro poslabšanje miokardne aktivnosti in aktivnosti centralnega živčnega sistema. Zato je pri zdravljenju s kisikom zagotovitev ustrezne oksigenacije tkiv bistvenega pomena.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom (HBO) pomeni dovajanje 100 % kisika pri tlaku, višjem od 1 atmosfere (1 ATA), v hiperbarični komori.

Dihanje kisika pri tlaku nad 1 atmosfero je namenjeno znatnemu povečanju količine raztopljenega kisika v arterijski krvi, ki neposredno oskrbuje celice. Po znanem Henryjevem zakonu se namreč v hiperbarični komori poveča delež kisika, raztopljenega v plazmi, posledično pa hitrejša in večja difuzija kisika v zunajceličnih in znotrajceličnih tekočinah prispeva k izboljšanju mehanske in presnovne okvare krvnega obtoka.

PaO₂ bolnika, ki diha navaden zrak iz okolja pri normalnem atmosferskem tlaku (1 ATA), je približno 100 mm Hg, pri dihanju kisika pa lahko doseže največ 670 mm Hg, kar izboljša nasičenost hemoglobina, vendar se količina kisika, raztopljenega v plazmi, nekoliko spremeni.

Vdihavanje 100 % kisika pri tlakih, višjih od atmosferskega, bo imelo za posledico povečanje količine kisika, raztopljenega v plazmi, torej tiste oblike kisika, ki jo celice tudi najhitreje uporabijo, ter popolno nasičenost hemoglobina.

Pri zdravljenju v hiperbarični komori se običajno uporabljajo tlaki od 2 atmosfer do 3 atmosfer; nad tem tlakom je raztapljanje kisika v tekočinah tako majhno, da je preseganje teh vrednosti nesmiselno in škodljivo.

Občasno hiperbarično zdravljenje s kisikom povzroča prehajanje kisika celo v edematozno tkivo in v tkiva z nezadostno perfuzijo, ki na ta način lahko ohranijo celično proizvodnjo energije in delovanje. V skladu z Boylevim zakonom hiperbarično zdravljenje s kisikom zmanjša volumen mehurčkov plina v tkivih sorazmerno z uporabljenim tlakom.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom preprečuje rast anaerobnih organizmov.

Lokalno zdravljenje s kisikom izboljša razpoložljivost kisika na površini lezij in zavira razmnoževanje anaerobnih organizmov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vdihani kisik se absorbira z izmenjavo plinov, ki poteka zaradi razlike tlakov med plini v pljučnih mešičkih in kapilarni krvi (približno 250 ml/min).

Med vdihavanjem atmosferskega zraka je arterijska kri, ki zapusti pljuča, približno 95 % nasičena s kisikom. Pri posamezniku v mirovanju je venska kri v pljučih 60 % do 70 % nasičena s kisikom. V eni minuti se porabi približno 360 kubičnih centimetrov kisika. Po globokem forsiranem vdihu je prostornina pljuč približno 5–5,5 litra, od tega je 1 liter kisika.

Vdihani kisik difundira skozi alveolarno membrano v krvni obtok z mehanizmom izmenjave, ki je odvisna od tlaka. Stopnja absorpcije je sorazmerna s površino alveolarne membrane, lokalno koncentracijo kisika in stopnjo ventilacije (frekvenca in volumen) bolnika.

Arterijska kri prenaša kisik v dveh oblikah. Večina kisika je običajno vezana na hemoglobin (oksihemoglobin), samo majhna količina se prosto raztopi v plazmi. Količina prenesene raztopine je odvisna od delnega tlaka kisika. Ko je hemoglobin popolnoma nasičen z O₂, en gram hemoglobina veže 1,3 % volumna kisika. Pri 37 °C je v krvi raztopljenega 0,003 % O₂.

Količina kisika, raztopljenega v krvi, se v normobaričnih pogojih poveča za približno petkrat, če namesto običajnega zraka (21 % kisika) dihamo 100 % kisik. V hiperbaričnih pogojih (nad 3 bari) se količina raztopljenega kisika še poveča.

Del raztopljenega kisika med transportom difundira v periferna tkiva in se delno veže na citokrome in mioglobin.

Rdeče krvničke prenesejo vezani kisik v tkiva preko krvnega obtoka. V tkivih, kjer je delni tlak kisika nižji kot v krvi, kisik difundira iz rdečih krvničk skozi kapilare in plazmo ter v notranjost celic.

Večina kisika se veže z ogljikovimi in vodikovimi atomi iz molekul glukoze in pri tem nastaja celična energija, znana kot adenozin trifosfat ali ATP, ogljikov dioksid (CO₂) in voda. Preostali kisik se veže z različnimi substrati za sintezo celičnih struktur ali spojin, ki se nato izločijo iz telesa. Voda, ki nastane v presnovnih procesih, se združi z nepresnovno vodo (vodo, ki jo vnesemo v telo), presežek pa se izloči z izločanjem skozi ledvice ali z izhlapevanjem skozi pljuča in kožo.

Kisik se presnovi v celoti. Glavni presnovek je ogljikov dioksid, ki nastaja v vseh celicah med aerobno sintezo ATP v mitohondrijih in nato, vezan na hemoglobin potuje v pljuča, kjer disociira in difundira iz eritrocitov v plazmo ter skozi alveolarne membrane v zrak v pljučnih mešičkih. Raztopljeni ogljikov dioksid reagira z vodo, po odcepitvi protona (deprotonacija) nastane bikarbonat. Ta zelo reverzibilna reakcija omogoča, da ogljikov dioksid difundira v zrak v pljučnih mešičkih. Dodatek kisika poveča število vezi med kisikom in hemoglobinom v pljučnem arterijskem krvnem obtoku; to omejuje

razpoložljivo transportno zmogljivost za ogljikov dioksid in omejuje njegovo izločanje. Hitrost izločanja glavnega presnovka kisika je sorazmerna s hitrostjo absorpcije in distribucije samega kisika.

Drugi presnovki kisika so reaktivne kisikove spojine (ROS – Reactive oxygen species), ki so delno interkonvertibilne in se deaktivirajo z encimsko pretvorbo. Nastajanje ROS je povezano z deležem raztopljenega kisika.

Pri presnovi kisika nastaja več toksičnih snovi, med drugim superoksidni anion (O_2^-), vodikov peroksid (H_2O_2), hidroksilni radikali (OH^-), lipidni peroksid in druge. Superoksidni radikali imajo pomembno vlogo pri številnih patofizioloških stanjih, vključno s toksičnostjo kisika, poškodbami zaradi sevanja, vnetji, ki jih uravnava fagociti, in poškodbami po ishemiji. Pri odstranjevanju teh toksičnih vmesnih produktov, ki bi sicer povzročili celično smrt, sodeluje več encimov.

Superoksidna dismutaza (SOD), katalaza (CAT) in glutation peroksidaza (GP) so encimi, ki varujejo pred oksidativnim stresom. Glutation reduktaza (GR) sodeluje pri preoblikovanju glutationa. K nadzoru oksidativne toksičnosti prispevajo tudi vitamin C (askorbinska kislina), vitamin E (α -tokoferol), vitamin A in selen, kofaktor GP.

Kisik se z encimskimi in neencimskimi procesi reducira v superoksidni radikal (O_2^-); ta radikal naj bi nastajal *in vivo* pri živalih zaradi delovanja nekaterih encimov in nekaterih flavoproteinov.

Kisik pospešuje sproščanje ogljikovega monoksida, ki je vezan na hemoglobin, mioglobin in druge beljakovine, ki vsebujejo železo, in tako preprečuje negativne zaviralne učinke, ki jih povzroča vezava ogljikovega monoksida na železo. Hiperbarično zdravljenje s kisikom še dodatno pospeši sproščanje ogljikovega monoksida v primerjavi s 100 % kisikom pod normalnim tlakom. Lokalno dajanje kisika poveča razpoložljivost kisika v površinskih plasteh lezij.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dolgotrajna izpostavljenost normobarični hiperoksiji je povezana z aktivacijo levkocitov in njihovim zadrževanjem v pljučih. Vendar še ni pojasnjeno, ali bi to lahko škodovalo tudi drugim organom. Razvoj toksičnosti za pljuča pri novorosjenih podganah je bil povezan z znatnimi spremembami v številu belih krvnih celic ter histološkimi spremembami v jetrih in ileumu. Zato se domneva, da lahko aktivacija krožečih levkocitov in/ali neposredni učinek normobarične hiperoksije poškodujeta različne organe ne glede na pljučno patologijo, ki jo povzroči normobarična hiperoksija.

Vdihavanje kisika pri 1 atmosferi ali višjih tlakih lahko povzroči zmerno in reverzibilno depresijo dihanja zaradi izgube tonične aktivnosti kemoreceptorjev.

Dajanje dodatnega kisika pri ljudeh in laboratorijskih živalih povzroči zmanjšanje srčne frekvence in posledično minutnega volumna srca ter znižanje pljučnega arterijskega tlaka zaradi sprostitve žilnega tonusa, povezanega z zmanjšano regionalno alveolarno hipoksijo.

Pri dajanju dodatnega kisika nastane veliko večja količina reaktivnih spojin, ki lahko ob omejeni zmogljivosti encimskih antioksidantov ali količini endogenih antioksidantov vplivajo na aminokislinske ostanke beljakovin, nenasičene vezi lipidov, ogljikove hidrate in DNK.

Hiperoksija lahko povzroči akutno poškodbo pljuč, kar vodi v nekrozo endotelijskih celic in posledično proliferacijo pljučnih celic tipa II. Dolgotrajno povečanje količine vnesenega kisika lahko povzroči indukcijo antioksidativnih encimov, zato se pri dolgotrajnem vnosu zmanjša možnost povzročitve oksidativne poškodbe. Prekomerna izpostavljenost O_2 v hiperbaričnih pogojih lahko povzroči aktivacijo vnetnih citokinov v pljučih.

Dolgotrajna izpostavljenost dihalnih poti kisiku povzroči izpostavljenost pljučnega epitela endogeno in eksogeno proizvedenim oksidantom. Vendar so funkcionalne poškodbe zaradi dolgotrajne izpostavljenosti 100 % O_2 maloštevilne, nastanek ROS pa je mogoče delno preprečiti s povečano proizvodnjo endogenih antioksidantov.

Preučili so značilnosti mRNA, pridobljene iz pljuč miši, ki so bile tri dni zaporedoma izpostavljene velikim odmerkom kisika (več kot 95 %): dokazano je povečanje izražanja genov za tumorski nekrotizirajoči faktor (TNF), interlevkin-1 in interlevkin-6 v primerjavi z mRNA, pridobljeno iz pljuč miši, izpostavljenih zunanjemu zraku.

Pri odraslih kuncih, ki so bili 48 ur izpostavljeni ozračju s 100 % kisikom, se na ravni fotoreceptorskih celic prav tako pokaže toksični učinek hiperoksije, ki se kaže kot zmanjšanje na elektroretinogramu (ERG) in celična smrt.

Študije na ovcah so pokazale, da se po 96 urah izpostavljenosti 100 % O₂ pljučna complianca (dinamika pretoka zraka v pljučih) znatno zmanjša, ne da bi se hkrati povečala reaktivnost dihalnih poti.

Številne študije, izvedene na različnih eksperimentalnih modelih, so na splošno potrdile poškodbe celične DNK zaradi hiperbaričnega kisika. Ponavljajoča se izpostavljenost hiperbaričnemu kisiku lahko poveča tveganje za mutagenezo, določeno s standardnimi testi.

Za kisik ni podatkov o rakotvornosti.

Oksidativni stres in reaktivne kisikove vrste lahko pozitivno in negativno vplivajo na razvoj zarodka. Razlogi so povezani tako z nastajanjem ROS kot s pojavi vazokonstrikcije, ki lahko privedejo do obliteracije žil mrežnice in rasti novih kapilar v mrežnici.

Izpostavljenost kisiku pri normalnem tlaku in v hiperbarični komori lahko po nastanku ROS vpliva na reproduktivno toksičnost, zlasti embriotoksičnost in tudi toksičnost pri novorojenčku, pa tudi toksičnost za spermo.

Akutna izpostavljenost psov 100 % O₂ pri atmosferskem tlaku je povzročila zastrupitev po 36 urah, trpljenje/stisko v 48 urah in smrt v 60 urah. Pri izpostavljenosti 90 % O₂ je za doseg podobnih rezultatov potrebno dvakrat več časa. Izpostavljenost 80 % O₂ ne povzroči smrti, vendar se pri živalih po tednu dni neprekinjene izpostavljenosti pokažejo toksični učinki. Zmanjšanje nasičenosti krvi s O₂, povečan hemoglobin, pljučna kongestija in edem, dekompenzacija desne strani srca in kongestija jeter so pogoste posledice pri hiperoksiji.

Poleg tega so študije na brejih podganah in novorojenih potomcih podgan pokazale, da lahko majhna koncentracija kisika spodbuja ishemijo in povzroča nastajanje aktivnih oblik kisika, kot so superoksidni anioni in lipidna peroksidacija, kar bi imelo resne posledice za različne organe. Domnevajo, da je majhna koncentracija kisika lahko povzročila lipidno peroksidacijo pri plodu zaradi večje potrebe po kisiku v obdobju brejosti

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Kisik je oksidativna snov in kot tak lahko povzroči gorenje v prisotnosti gorljivih snovi, kot so maščobe (olja, maziva) in organske snovi (tkanine, les, papir, plastika itd.). Kisik lahko povzroči spontani vžig ob prisotnosti sprožilca (iskra, odprt plamen, vir vžiga) ali zaradi adiabatne kompresije, ki se lahko pojavi v opremi za zmanjšanje tlaka (reducirnih ventilih) med nenadnim zmanjšanjem tlaka plina. Zato morajo biti vse snovi, ki pridejo v stik s kisikom, klasificirane kot snovi, združljive z izdelkom v običajnih pogojih uporabe.

6.3 Rok uporabnosti

Jeklenke za stisnjeni kisik: 2 leti

Prenosni vsebnik za kriogenski kisik: 1 mesec

Stacionarni vsebnik za kriogenski kisik: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Dosledno upoštevajte vsa pravila za uporabo in ravnanje s tlačnimi jeklenkami in vsebniki s kriogenskimi tekočinami.

Jeklenke in prenosne kriogenske vsebnike je treba shranjevati pri temperaturi od -10 °C do 50 °C, v dobro prezračevanih prostorih ali v dobro prezračevanih garažah, pri čemer je treba paziti, da ne pride do nastanka s kisikom obogatene atmosfere ($O_2 > 21$ vol. %). Jeklenke/vsebnike je treba shranjevati v pokončnem položaju, z zaprtimi ventili, zaščitene pred dežjem in drugimi vremenskimi vplivi, neposredno sončno svetlobo, ločene od virov toplote ali vžiga in vnetljivih materialov. Prazne jeklenke/vsebnike in jeklenke/vsebnike, ki vsebujejo druge pline, je treba shranjevati ločeno.

Stacionarni kriogenski vsebniki, nameščeni v zdravstvenih ustanovah, morajo biti postavljeni na prostem, kot je določeno v okrožnici 99/1964, v zaprtih in zaščitениh prostorih, z omejenim dostopom delavcev. Upravljanje in vzdrževanje jih je treba v skladu z navodili posameznega proizvajalca. Gre za tlačno opremo, zato zanjo velja direktiva o tlačni opremi CE PED in/ali Ministrski odlok z dne 21. 11. 1972.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Medicinski kisik SAPIO LIFE 100 % medicinski plin, stisnjeni je shranjeno v jeklenkah in snopih jeklenk, napolnjenih do 200 barov pri temperaturi 15 °C. Jeklenke so izdelane iz jekla ali aluminijeve zlitine. Opremljene so z ventili, ki jih je mogoče povezati z regulatorjem tlaka, ali reducirnimi ventili z vgrajenim regulatorjem tlaka.

Seznam pakiranj	Velikost (litri)
jeklenke iz jekla s prestreznimi ventili (kot so standardni ventili, ventili Pin index ali »residual valves« - ventili, kjer v jeklenki vedno ostane nekaj nadtlaka)	0,5; 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 20, 27, 40, 50
jeklenke iz aluminija s prestreznimi ventili (kot so standardni ventili, ventili Pin index ali »residual valves« ventili, kjer v jeklenki vedno ostane nekaj nadtlaka)	0,5; 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 20
jeklenke iz jekla z vgrajenim reducirnim ventilom	0,5; 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 20, 27
jeklenka iz aluminija z vgrajenim reducirnim ventilom	0,5; 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14
snop jeklenk iz jekla s prestreznimi ventili (kot so standardni ventili, ventili Pin index ali »residual valves« ventili, kjer v jeklenki vedno ostane nekaj nadtlaka)	12 x 40, 16 x 40, 20 x 40 12 x 50, 16 x 50 16 x 60

Zdravilo Medicinski kisik SAPIO LIFE 100 % medicinski plin, kriogenski je shranjeno v prenosnih (osnovna enota) ali stacionarnih kriogenskih vsebnikih. Prenosni kriogenski vsebniki različnih velikosti (material vsebnika je nerjaveče jeklo) so opremljeni z zapiralnim sistemom za polnjenje vsebnikov in dajanje zdravila.

Seznam pakiranj	Velikost (litri)
prenosni kriogenski vsebnik (material vsebnika je nerjaveče jeklo)	10, 21, 31, 32, 36, 41, 46, 160, 180, 230
stacionarni kriogenski vsebnik	1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 4000, 5000, 6000, 10000, 12000, 15000, 20000, 30000, 40000

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Jeklenke z medicinskim kisikom, stacionarni in prenosni kriogenški vsebniki, so namenjeni izključno shranjevanju/prevozu kisika za vdihavanje za terapevtsko uporabo.

Prenosne jeklenke in kriogenske vsebnike (osnovne enote) je treba prevažati ob uporabi ustreznih pripomočkov za zaščito pred udarci in padci.

Upoštevajte naslednja navodila:

- Skrbno preberite navodila za uporabo in ravnanje z jeklenko/vsebnikom, ki so priložena pakiranju.
- Preverite, ali so vsi elementi v dobrem stanju.
- Jeklenke in osnovne enote naj stojijo v pokončnem položaju, zaščitene pred neprimernimi padci in udarci. Shranjujte jih pri temperaturi do 50 °C. Zagotovljeno mora biti tudi ustrezno prezračevanje prostorov, v katerih se zdravilo uporablja. Jeklenka mora biti opremljena z zaščitno zaporko, ki varuje ventil.
- Z jeklenkami in opremo rokujte s čistimi rokami, brez masti in olj.
- Jeklenke in osnovne enote dvigujte in z njimi rokujte samo s pomočjo stabilnega vozička, nikoli ne dvigujte jeklenk tako, da jih primete za ventil.
- Uporabljajte posebne priključke in priključne cevi ali priključne cevi, združljive s kisikom.
- Posebna previdnost je potrebna tudi pri pritrditvi regulatorja tlaka na jeklenko, če le-ta ni že vgrajen v sistem zapiranja vsebnika, da ne bi prišlo do poškodbe.
- Strogo je prepovedano manipulirati s priključki jeklenk/vsebnikov, opremo za doziranje in pripadajočimi dodatki ali sestavnimi deli. **(OLJA IN MAŠČOBE SE LAHKO OB STIKU S KISIKOM SAMODEJNO VŽGEJO)**
- Okvarjenih ventilov/pip ne mažite in ne poskušajte popravljati sami.
- Strogo je prepovedano rokovati z opremo in sestavnimi deli, če imate na rokah, oblačilih ali obrazu ostanke masti, olja, krem ali različnih mazil.
- Dotikanje zamrznjenih delov je strogo prepovedano (za kriogenske vsebnike).

Splošna navodila za uporabo

Jeklenke, opremljene samo s klasičnim zapornim ventilom

1. Odstranite zaščitnozaporko, če je prisotna.
2. Prepričajte se, da je ventil za odmerjanje zaprt.
3. Odstranite varnostni pečat.
4. Priključite regulator tlaka na ventil jeklenke in merilnik relativnega pretoka.
5. Priključite vlažilno posodo.
6. Na vlažilno posodo priključite nosni kateter ali obrazno masko.
7. Počasi odprite glavni ventil, dokler ni popolnoma odprt.
8. Nastavite merilnik pretoka na zeleno hitrost pretoka (litri/minuto).

Jeklenke, opremljene z vgrajenim reducirnim ventilom

1. Prepričajte se, ali je ventil zaprt.
2. Odstranite varnostni pečat.
3. Prepričajte se, ali je indikator pretoka nastavljen na oznako nič.
4. Priključite vlažilno posodo.
5. Na vlažilno posodo priključite nosni kateter ali obrazno masko.
6. Počasi odprite glavni ventil, dokler ni popolnoma odprt.
7. Nastavite merilnik pretoka na zeleno hitrost pretoka (litri/minuto).

Prenosni kriogenški vsebniki

1. Prepričajte se, ali je indikator pretoka nastavljen na oznako nič.
2. Odstranite varnostni pečat.
3. Priključite vlažilno posodo.
4. Na vlažilno posodo priključite nosni kateter ali obrazno masko.
5. Nastavite merilnik pretoka na zeleno hitrost pretoka (litri/minuto).

OPOMBA: ZA VEČ PODROBNOSTI GLEJTE PRIROČNIK ZA UPORABO JEKLENKE/VSEBNIKA

OPOZORILO

- Sisteme za zapiranje jeklenke/vsebnika (ventil ali pipa) odpirajte počasi, da preprečite prevelika nihanja v tlaku.
- Ventila/pipe nikoli ne odpirajte ali zapirajte na silo.
- Nikoli ne stojte pred izhodom za pretok plina iz ventila/pipe, temveč vedno na nasprotni strani. Osebe in bolniki ne smejo biti izpostavljeni neposrednemu pretoku plina.
- Izogibajte se kakršnem koli stiku z olji ali mastjo.
- Jeklenke/vsebnike ne izpraznite do konca.
- Po uporabi zaprite ventil jeklenke.
- V primeru puščanja zaprite ventil in se obrnite na tehnično pomoč dobavitelja, kot je navedeno v priročniku za uporabo jeklenke/vsebnika.
- Uporabljajte samo ustrezno opremo, ki je primerna za ta izdelek, njegov dovodni tlak in temperaturo.

Med uporabo

- Na uporabljajte krem in mastnih šmink/kozmetičnih izdelkov.
- Ne kadite.
- Ne približujte se embalaži z odprtim ognjem.
- V bližini bolnikov, ki prejemajo kisik, ne smete uporabljati električne opreme, ki lahko oddaja iskre.
- Na priključkih, pipah, ventilih in vseh drugih materialih, ki so v stiku s kisikom, ne uporabljajte olja ali masti.
- Nikoli ne vnašajte kisika v napravo, ki bi lahko vsebovala vnetljive materiale, ter zlasti v maščobne materiale.

Odstranjevanje

- Ventili praznih jeklenk morajo biti zaprti.
- Ne izpuščajte vsebine jeklenk/vsebnikov v kanalizacijo, kleti ali izkope, kjer bi lahko prišlo do nevarnega kopičenja.
- Prazne ali neuporabne vsebnike, tudi če so le delno prazne, vrnite dobavitelju. Morebitne ostanke neuporabljenega zdravila, ki so prisotni v tlačnem vsebniku, bo s posebnimi postopki v dobro prezračevanem prostoru odstranilo podjetje, ki bo vsebnik ponovno napolnilo.
- Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SAPIO LIFE S.r.l.
Via Silvio Pellico, 48
Monza (MB)
Italija

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

H/23/02986/001-069

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 4. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

3. 11. 2022