

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski ogljikov dioksid Linde Gáz Magyarország 100 % medicinski plin, utekočinjeni, v jeklenki

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ogljikov dioksid (CO₂) – 100 % (v/v)
Pomožnih snovi ni, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, utekočinjeni
Ogljikov dioksid je brezbarven. V nizkih koncentracijah je plin brez vonja. V višjih koncentracijah ima oster, kisel vonj. Zdravilo sestoji iz 100 % ogljikovega dioksida (v/v) v obliki utekočinjenega plina pod tlakom (pribl. 44 barov pri 15 °C).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Medicinski ogljikov dioksid Linde Gáz Magyarország je indicirano:

- kot dodatek (v koncentraciji 5 do 8 volumskih %) čistemu kisiku za vzpodbujanje spontanega dihanja med dajanjem kisika pod normalnih tlakom, na primer pri nujnem medicinskem zdravljenju zastrupitve z ogljikovim monoksidom ali za preprečevanje hipokapnije ob hiperventilaciji.
- kot plinasti medij za zagotavljanje vidljivosti pri endoskopskih postopkih v spodnjem delu prebavil
- kot plinasti medij za zagotavljanje vidljivosti pri laparoskopskih in drugih minimalno invazivnih kirurških postopkih.
- kot plin za prepihanje (insuflacijo) pri rentgenskem slikanju votlih organov in votlin.
- kot medij za zamrzovanje pri kriokirurških postopkih (npr. odstranjevanju bradavic).

Zdravljenje je indicirano za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Če se ogljikov dioksid uporablja za inhaliranje, se plin meša s kisikom. Koncentracija ogljikovega dioksida mora biti 5-8 volumskih odstotkov. Za izvedbo kliničnih in eksperimentalnih študij se lahko uporabijo tudi višje koncentracije.

Za preiskave telesnih votlin se ogljikov dioksid (100 volumskih odstotkov) uporablja za prepihanje (insuflacijo).

Ogljikov dioksid (100 volumskih odstotkov) se uporablja kot medij za zamrzovanje pri kriokirurških postopkih.

Postopek se lahko uporablja za manjše kožne lezije, na primer bradavice, pri čemer gre za enostaven točkovni stik (na primer z bombažno paličico) ali v večjem obsegu za zdravljenje površinskih kožnih sprememb (na primer pri površinskem zamrzovanju večjega obsega), pri čemer je treba uporabiti namensko opremo za izvedbo kriokirurških postopkov.

Za invazivnejše kožne spremembe, pri katerih je prišlo do penetracije v globlje sloje tkiva (na primer zdravljenje raka materničnega vratu ali predrakave kožne spremembe) je treba uporabiti namensko opremo za izvedbo kriokirurških postopkov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost inhalacijske rabe pri otrocih nista bili dokazani.

Za odmerjanje pri prepihanju in kriokirurških postopkih glejte zgornje besedilo.

Način uporabe

Inhalacijska uporaba

Priporočeni odmerek je 5 volumskih odstotkov ogljikovega dioksida v kisiku. Odločitev o količini, frekvenci dajanja in trajanju zdravljenja mora podati individualno za vsakega bolnika posebej ustreznemu specialistu. Koncentracija vdihanega ogljikovega dioksida ne sme preseči 8 volumskih odstotkov. Inhalacijsko zdravljenje lahko izvede samo specialist. Plinasta zmes ogljikovega dioksida in kisika se tvori z mešanjem plinov v temu namenjeni opremi in jo je treba aplicirati s pomočjo namenskih opreme, ki se uporablja pri anesteziji.

Prepihanje (insuflacija)

Prepihanje je treba izvajati ob uporabi avtomatsko nadzorovanega sistema za dovajanje plina, ki omogoča vsaj stalni prikaz pretoka plina in tlaka v prepihanem votlini. Količino plina, hitrost in trajanje prepihanja mora individualno prilagoditi zdravnik, ki je odgovoren za izvedbo postopka.

Priporočljivo je, da se prepihanje nižjih abdominalnih, ingvinalnih ali torakalnih predelov z ogljikovim dioksidom izpelje v splošni anesteziji in s pomočjo sistema za nadzorovano predihavanje. Pri pregledu trebušnih votlin je treba uporabljati temu namenjeno opremo. Poiskati je treba najnižji učinkoviti intra-abdominalni tlak, ki običajno ni višji od 12-15 mmHg. **Priporočljivo je uporabiti najnižni intra-abdominalni tlak, ki zagotavlja ustrezno izpostavitve** kirurškega področja. Ob vpihanju plina v prsni koš je treba notranji tlak v prsnem košu nastaviti na 6 mmHg in pretok plina na 1,0 l/min.

Tveganje za zračno embolijo je mogoče zmanjšati s predhodno polnitvijo naprave na začetku preiskave. Treba je zagotoviti, da je ogljikov dioksid dovolj ogret in navlažen. Za zaščito pred bakterijskimi okužbami in snovmi, ki bi onesnažile plin, je treba na izpustu iz naprave na bolnikovi strani uporabiti primeren filter. Treba se je zavedati tveganja za pojav hiperkapnije. Razvoj hiperkapnije je mogoče preprečiti z ustreznim nadzorom in kontrolnimi meritvami (npr. ob povečanju minutnega respiratornega volumna).

Kadar se uporablja za slikovno prikazovanje, je treba dovajanje plinov opraviti z ustrežno opremo, ki je namenjena za uporabo ogljikovega dioksida kot kontrastnega sredstva.

Kriokirurgija

Za enostaven točkovni kontakt se lahko uporabijo na primer vatirane paličice. Za druge načine uporabe je potrebna posebna, kriokirurškim posegom namenjena oprema.

4.3 Kontraindikacije

Absolutnih kontraindikacij ni.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za posebne previdnostne ukrepe pri shranjevanju glejte poglavje 6.4, za navodila glede previdnostnih ukrepov pri odstranjevanju in drugem ravnanju z zdravilom glejte poglavje 6.6.

Utekočinjeni ogljikov dioksid naj daje samo zdravnik ali usposobljeno osebje.

Ogljikov dioksid v jeklenkah je pod tlakom, v utekočinjeni obliki.

Plin na izpustu se lahko zaradi nenadnega in hitrega odprtja ventila ponovno utekočini, stik s kožo pa lahko povzroči nekrozo zaradi omrzlin.

Pri ravnanju z in pri uporabi medicinskega ogljikovega dioksida se zahteva uporaba ustrezne zaščitne opreme (varnostnih očal in rokavic). Jeklenke s tekočim ogljikovim dioksidom morajo biti med uporabo v pokončnem položaju.

Ogljikov dioksid zmanjšuje količino kisika v zraku. Pri vsaki uporabi ogljikovega dioksida je potrebno zagotoviti ustrezno prezračevanje.

V prisotnosti katerega koli od spodaj naštetih stanj je potrebno pred uporabo ogljikovega dioksida izvesti natančen zdravniški pregled:

- bolezen dihal, zapora dihalnih poti, omejena funkcijska sposobnost pljuč
- pljučna arterijska hipertenzija
- acidoza
- srčna aritmija
- koronarna arterijska bolezen
- odpoved srca
- hipovolemija

Med posegom je treba nepretrgoma spremljati nasičenost krvi s kisikom (na primer s pulznim oksimetrom).

Pri starejših bolnikih z astmo ali drugo boleznijo pljuč se je treba izogibati inhalacijskemu zdravljenju.

Med prepihanjem telesnih votlin z ogljikovim dioksidom z namenom kakršne koli stabilizacije je treba aplicirati le potrebni volumen, pri čemer je treba meriti in nadzirati vpihani volumen plina in hitrost in trajanje prepihanja.

Pri hipovolemičnih bolnikih se sme prepihanje (ki vodi v kapnoperitonej) izvesti le po ustrezni nadomestitvi volumna in z največjo previdnostjo, ker lahko pride do depresije krvnega obtoka.

Po zlomih kosti se prepihanja sklepnih votlin ne sme izvajati, ker je v takšnih primerih tveganje za plinsko embolijo povečano.

Pediatrična populacija

Na voljo so omejeni podatki, ki izrecno omenjajo uporabo ogljikovega dioksida za inhaliranje, prepihanje ali kriokirurške postopke pri pediatrični populaciji.

Prepihanje v povezavi z laparoskopskimi posegi je za pediatrično uporabo dobro uveljavljeno.

Endoskopski pregledi spodnjih prebavil se pri otrocih s sumom na bolezen prebavil, kot je Crohnova bolezen, opravljajo rutinsko. Kriokirurški postopki so pri otrocih ravno tako del klinične rutine.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ob sočasni uporabi zdravil, ki vplivajo na osrednji živčni sistem (npr. analgetiki in anestetiki), se stimulacija dihalnih centrov zaradi dovajanja ogljikovega dioksida lahko zmanjša. Tveganje je posebej prisotno pri bolnikih s hiperkapnijo. Višja raven koncentracije ogljikovega dioksida v krvi v povezavi z anestetiki in kateholamini lahko povzroči srčno aritmijo. Vdihavanje ogljikovega dioksida lahko vpliva na odmerjanje in učinek mišičnih relaksantov in antihipertenzivov.

Pri uporabi ogljikovega dioksida pri kriokirurških posegih ni farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili.

Pediatrična populacija

Posebni podatki za pediatrično populacijo niso na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izkušnje z uporabo ogljikovega dioksida med nosečnostjo so zelo omejene. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

Če ni medicinskega urgentnega stanja, se je iz previdnosti uporabi medicinskega ogljikovega dioksida med nosečnostjo bolje izogibati.

V principu se priporoča, naj se zaradi tveganja za poškodbo ploda laparoskopski postopki, pri katerih je potreben kapnoperitonej, izvajajo samo v drugem trimestru. Če se laparoskopski poseg izvaja v tretjem trimestru, je zelo priporočljivo spremljati plodov srčni utrip.

Priporočljivo je upoštevati smernice Evropskega združenja za endoskopsko kirurgijo (*European Association for Endoscopic Surgery (EAES)*).

Dojenje

Med uporabo ogljikovega dioksida ali kmalu po uporabi naj mati ne doji.

Plodnost

Študije, ki bi preučevale vpliv uporabe ogljikovega dioksida na plodnost ali zgodnji embrionalni razvoj, niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnik lahko zapusti bolnišnico šele, ko ne kaže nikakršnih znakov stiske ali drugih rezidualnih učinkov.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, naštetih v tem poglavju, so povzeti po navedbah v javno dostopni znanstveni strokovni literaturi in iz podatkov o varnosti zdravila po prihodu na trg.

zelo pogosti: ($\geq 1/10$); pogosti: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki: ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Notranja uporaba - prepihovanje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora in simptomi

Pogosti: emfizem, pnevmotoraks

Bolezni kože in podkožja

Pogosto: emfizem, emfizem skrotuma, nastanek podkožnih emfizemov ob prepihovanju sklepne votline

Rezultati povečanega tlaka v abdomnu

Srčne bolezni in simptomi bolezni srca

Pogosti: plinska embolija, povezana z nestabilnostjo obtočil, šibkejši venski pretok, manjši minutni volumen zaradi zmanjšane predobremenitve (*preload*) in povečane poobremenitve (*afterload*), vagalna reakcija zaradi raztrganin peritoneja.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora in simptomi

Pogosti: porast tlaka v prsnem košu, upad pljučne kapacitete in funkcionalne rezidualne kapacitete.

Posledice prekomerne resorpcije ogljikovega dioksida:

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora in simptomi

Pogosti: hiperkapnija in respiratorna acidoza

Srčne bolezni in simptomi bolezni srca

Pogosti: aritmija, simpatična stimulacija s centralno vazokonstrikcijo.

Inhalacija zmesi ogljikovega dioksida in kisika:

Če je vsebnost CO₂ v inhalirani zmesi plinov 2,5 %

Srčne bolezni in simptomi bolezni srca

Pogosti: zvišana srčna frekvenca, zvišan minutni volumen srca, hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora in simptomi

Pogosti: zvišana frekvenca dihanja in minutni volumen dihanja

Če je vsebnost CO₂ v inhalirani zmesi plinov 5-8 %

Psihiatrične motnje

Pogosti: anksioznost

Bolezni živčevja in simptomi

Pogosti: glavobol, vrtoglavica, omotica

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta in simptomi

Pogosti: tinitus

Za srčne bolezni: hipertenzija, zvišana srčna frekvenca

Pri boleznih dihal in prsnega koša

Pogosti: zasoplost

Neželene učinke je zlahka mogoče zmanjšati z zmanjšanjem vnosa CO₂ in dajanjem čistega kisika. Specifičnega antidota (protistrupa) ni.

Za učinke CO₂ pri koncentracijah nad 10 volumskih odstotkov glejte poglavje 4.9. Nenadna prekinitev dlje časa trajajočega inhalacijskega zdravljenja lahko vodi v bledico (vazokonstrikcija), zvišan krvni tlak, močan glavobol, vrtoglavico in bruhanje.

Kriokirurgija:

Neželenih učinkov ne pričakujemo.

Pediatrična populacija

Glejte zgoraj naštetе neželene učinke.

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

Inhalacijska uporaba

Ob inhaliranju ogljikovega dioksida v koncentraciji ≤ 10 volumskih odstotkov se lahko pojavijo naslednji simptomi: glavobol, tinitus, zvišan krvni tlak, fizična iritacija, vrtoglavica in omotičnost.

Odvisno od koncentracije se lahko pojavi tudi anestetični učinek, povezan z izgubo zavesti, možni so tudi krči.

Ob inhaliranju ogljikovega dioksida v koncentraciji 10-30 volumskih odstotkov se lahko pojavijo naslednji simptomi:

- nezavest
- spremembe EEG, krči
- srčna aritmija

Nezavest se lahko pojavi 1-2 minuti po inhaliranju ogljikovega dioksida v koncentraciji 20 volumskih odstotkov. Dvig arterijskega krvnega tlaka do 200 mmHg (27 kPa) in srčne aritmije, ki jih spremljajo spremembe EEG, se lahko pojavijo 25 sekund po inhaliranju 30 volumskih odstotkov.

Prekomerna resorpcija ogljikovega dioksida med prepihanjem povzroči hiperkapnijo in acidozo. Nezadostna ali neizvedena respiratorna kompenzacija lahko povzroči akutne, življenje ogrožujoče posledice na krvni obtok in izmenjavo plinov in lahko v nekaterih primerih vodi do plinske embolije.

Inhalacijska uporaba in prepihanje

V primeru nenadnega pojava neobičajne aritmije, sistoličnih in/ali diastoličnih srčnih šumov, akutne depresije srca in obtočil ali nenadnega padca v koncentraciji ogljikovega dioksida v končnem izdihanem zraku je treba posumiti na plinsko embolijo, čeprav se pojavi redko. Dajanje ogljikovega dioksida je treba takoj prekiniti in uvesti ustrezne medicinske ukrepe (na primer intubacijo in nadzorovano predihavanje z visokim alveolarnim minutnim volumnom).

Če je povratni venski pretok iz spodnjega uda blokiran dlje časa, lahko v redkih primerih pričakujemo trombozo in/ali pljučno embolijo. To tveganje je mogoče zmanjšati s standardno perioperativno profilakso tromboembolije in nošenjem kompresijskih nogavic med posegom.

Po prekinitvi dajanja ogljikovega dioksida običajno hitro pride do izboljšanja. Pri tipični hipoksični zastrupitvi z ogljikovim dioksidom je potrebna inhalacija kisika skupaj s korekcijo acidoze.

Specifičnega antidota (protistrupa) ni.

Upoštevati je treba tveganje za ujetje mehurčkov plina v žilah (*vascular gas entrainment*), ki lahko v srcu povzročijo blokado pretoka in posledični srčno-žilni kolaps. V primeru levo-desnega šanta (npr. odprtega *foramna ovale*) lahko pride do kapi ali smrtne plinske embolije.

Kriokirurgija

Pretirana uporaba lahko povzroči ozeblino.

Pediatrična populacija

Glejte zgornje besedilo o prevelikem odmerjanju.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni - medicinski plini
Oznaka ATC: V03AN02

Fizikalno-kemijske lastnosti: Ogljikov dioksid je brezbarven, stabilen in negorljiv plin brez vonja z relativno molekulsko maso 44,01. Relativna gostota ogljikovega dioksida je 1,53, zaradi česar se plin zadržuje pri tleh. V plinastem stanju in pri atmosferskem tlaku ogljikov dioksid sublimira v obliki CO₂ snega (suhi led) pri temperaturi -78,5 °C. Ogljikov dioksid je mogoče utekočiniti pri temperaturi 20 °C pri tlaku nad 55 bar. Pri normalnem tlaku je topnost ogljikovega dioksida v vodi 833 cm³/l. Pri 20 °C in 20 bar se topnost poveča za 14-krat.

Ogljikov dioksid je naravno prisoten v zraku v koncentraciji 0,035 volumskega odstotka.

Ogljikov dioksid je končni produkt aerobne presnove in nastaja v mitohondrijih. Delni tlak ogljikovega dioksida je v telesnih celicah in v organizmu reguliran znotraj ozkih meja. Zato lahko že

majhna sprememba delnega tlaka ogljikovega dioksida ($p\text{CO}_2$) izzove velik fiziološki odziv. Ogljikov dioksid stimulira dihanje tako, da poveča frekvenco in volumen dihanja. Ob prekinitvi dajanja ogljikovega dioksida se dihanje pospeši. Učinek ogljikovega dioksida na krvni obtok, t.j. porast jakosti srčnega utripa, srčne frekvence, krvnega tlaka in minutnega volumna srca, je rezultat vpliva na srce in krvne žile, pa tudi na avtonomni živčni sistem. Ogljikov dioksid razširi krvne žile v možganih in je močan koronarni vazodilatator. Ob terapevtski uporabi ogljikovega dioksida se že obstoječa depresija centralnega živčnega sistema lahko okrepi. Respiratorne koncentracije ogljikovega dioksida nad 30-50 volumskih odstotkov vodijo v narkozo, povzročeno z ogljikovim dioksidom. Učinek vdihavanja ali kopičenja ogljikovega dioksida v telesu je močno odvisen od delnih tlakov v telesu in tkivih, pa tudi od trajanja izpostavitve in stanja ob izpostavitvi.

Mehanizem delovanja

Inhaliranje: Ogljikov dioksid se daje za stimulacijo dihanja. Porast ogljikovega dioksida in znižanje pH bosta kemoreceptorjem poslala dražljaj in omogočila spontano dihanje.

Ogljikov dioksid se uporablja za stimulacijo spontanega dihanja pri normobaričnem zdravljenju s kisikom. Arterijski tlak ogljikovega dioksida predstavlja ravnotežje med ogljikovim dioksidom, ki nastaja in ki se izloča, čemur se prišteje še ogljikov dioksid, ki pride v telo z vdihavanjem. Izločanje ogljikovega dioksida večinoma poteka z dihanjem in izdihanim zrakom. Če je dihanje pospešeno, se delni tlak ogljikovega dioksida v krvi zniža (hipokapnija) in obratno, če je dihanje upočasnjeno, se delni tlak ogljikovega dioksida v krvi zviša (hiperkapnija). Z dodajanjem ali zmanjševanjem koncentracije ogljikovega dioksida v vdihanem zraku pri anesteziji in v enotah intenzivne nege pri bolnikih na respiratorjih lahko arterijski ali končni parcialni tlak kisika ali ogljikovega dioksida ob izdihu vzdržujejo na željenih ravneh, tako, da ravni tlakov v krvi ne vplivajo na dihanje.

Prepihanje: Farmakološkega učinka ne želimo. Ogljikov dioksid vpihamo z namenom, da bi razširili telesno votlino in omogočili vidljivost med preiskavo in zdravljenjem.

Kriokirurgija: Farmakološkega učinka ne želimo. Ogljikov dioksid se uporablja samo kot medij za zamrzovanje.

Farmakodinamični učinki

Inhalacijska uporaba: Stimulacija dihanja.

Prepihanje: Razteg in posledično izboljšanje vidljivosti.

Kriokirurgija: Medij za zamrzovanje.

Klinična učinkovitost in varnost

Inhalacijska uporaba: Stimulacija dihanja. Tveganje za retencijo ogljikovega dioksida in acidozo.

Prepihanje: Tveganje, povezano s povečanim volumnom in zvišanim tlakom in možnost prehoda v tkiva (emfizem ali vaskularna plinska embolija).

Kriokirurgija: Medij za zamrzovanje.

Pediatrična populacija

Farmakodinamične lastnosti so v vseh starostnih skupinah enake.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker ogljikov dioksid prosto difundira, spremembe delnega tlaka in pH vrednosti hitro povzročijo tudi intracelularne spremembe v krvi. Vdihovanje ogljikovega dioksida povzroči zvišanje delnega tlaka v arterijski krvi (PaCO_2) in zniža pH vrednost (respiratorna acidoza). Med hiperventiliranjem se PaCO_2 zniža (hipokapnija), pH se zviša, posledično pride do respiratorne alkaloze. Pri presnovi v stanju ravnotežja v telesu nastane približno 200 ml ogljikovega dioksida/minuto, kar je 10-krat več kot pri fizičnem naporu. Ogljikov dioksid hitro difundira iz celic v krvni obtok, kjer se primarno prenaša v obliki hidrogenkarbonata ali kemijsko vezan na hemoglobin in plazemske beljakovine. V raztopljeni obliki (2,4 do 2,7 volumskih odstotkov) v mešani venski krvi njegov delni tlak znaša 46 mmHg. Ob izdihu izločamo ogljikov dioksid, ki je nastal v telesu. Delni tlak v alveolah pri zdravih ljudeh je 40 ± 5 mmHg, kar ustreza delnemu tlaku ogljikovega dioksida v zdravi arterijski krvi.

Vse arterijske PaCO_2 vrednosti nad 6,1 kPa (46 mmHg) so patološke, vendar hiperkapnijo z vrednostjo 6,7 kPa lahko dosežemo z zavestnim zadrževanjem dihanja. Zdrave osebe to vrednost

lahko praktično presežejo samo z inhaliranjem ogljikovega dioksida. Ob inhaliranju ogljikovega dioksida arterijski delni tlak lahko zelo hitro naraste (30 volumskih odstotkov ogljikovega dioksida povzroči porast PaCO₂ nad 27 kPa=200 mmHg). Pri dihanju endogenega ogljikovega dioksida je porast omejen na pribl. 0,4 do 0,8 kPa/min (3-6 mmHg/min). Pri apnoičnem bolniku PaCO₂ v povprečju znaša 5 mmHg/min.

Prepihanje z ogljikovim dioksidom pri laparoskopskih postopkih vodi v porast PaCO₂ (pribl. 20-40 volumskih odstotkov zaradi peritonealne resorpcije, ki ga je moč kompenzirati z ustrezno ventilacijo skozi pljuča.

Absorpcija

Inhalacijska uporaba: Absorbira se v pljučih.

Prepihanje: Lokalna distenzija votline votlega organa, minimalni privzem v kri zaradi difuzije.

Kriokirurgija: Navedba smiselno ni potrebna.

Porazdelitev

Inhalacijska uporaba: Prenos po krvi in stimulacija kemoreceptorjev.

Prepihanje: Navedba smiselno ni potrebna.

Kriokirurgija: Navedba smiselno ni potrebna.

Biotransformacija

Inhalacijska uporaba: Izdihani zrak.

Prepihanje: Navedba smiselno ni potrebna.

Kriokirurgija: Navedba smiselno ni potrebna.

Izločanje

Inhalacijska uporaba: Z izdihanim zrakom.

Prepihanje: Izločanje plina po naravni poti ali s kirurško pomočjo.

Kriokirurgija: Navedba smiselno ni potrebna.

Linearnost/Nelinearnost

Inhalacijska uporaba: Od odmerka odvisen učinek.

Prepihanje: Navedba smiselno ni potrebna.

Kriokirurgija: Navedba smiselno ni potrebna.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Inhalacijska uporaba: Učinek in odmerek sta povezana.

Prepihanje: Navedba smiselno ni potrebna.

Kriokirurgija: Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Inhalacijska uporaba

Študije na živalih so pokazale, da hiperventilacija, izzvana s postopnim dvigom PaCO₂, lahko povzroči vazokonstrikcijo koronarnega žilja z možnim neravnotežjem med dovajanjem kisika in potrebo po kisiku, kar lahko vodi v ishemijo miokarda in oslABLjeno delovanje srca.

Prepihanje

Na živalskih vrstah izvedene raziskave z ogljikovim dioksidom izzvanega pnevmoperitoneja so izvajali na podganah, miših, konjih, svinjah, psih in kuncih. Kljub različni velikosti in fiziološki kapaciteti eksperimentalnih modelov so lahko v splošnem opisali učinek zvišanega tlaka, pri čemer se je jakost učinka razlikovala glede na vrsto uporabljenega živalskega modela.

Poročali so o respiratornih spremembah (zvišanem pulmonarnem arterijskem tlaku, acidozi), hemodinamičnih spremembah (nizkem iztisnem volumnu, spremembah v srednjem arterijskem tlaku in zvišanem perifernem uporu) in vplivih na jetra in ledvice zaradi zmanjšane portalnega pretoka in povečanega oksidativnega stresa, izmerjenih z uporabo bioznačevalcev v obtoku.

Nenameren vnos katerega koli plina v venski sistem med s pnevmoperitonejem podprtim kirurškim posegom lahko povzroči embolijo. Podatki iz raziskav na živalih glede posledic plinske embolije dajejo uporabi ogljikovega dioksida s precej visoko topnostjo v plazmi rahlo prednost pred uporabo drugih plinov z manjšo topnostjo v plazmi, kar se zdi povezano z višjim tveganjem za smrtni izid. Po pregledu možnih posledic pnevmoperitoneja ne glede na vpihani plin, na primer na razvoj rakave bolezni zaradi indukcije nastanka zasevkov na mestu laparaskopske vbodne rane in razsejanja v peritoneju, so zaključili, da so pri s pomočjo uvedenega plina izpeljani laparoskopiji v primerjavi z laparotomijo tako prednosti kot tudi slabosti, ki jih je pri ciljnih populacijah bolnikov treba upoštevati. Pri raziskavah na živalih se je pokazalo, da kirurški postopek sam po sebi, ne glede na vrsto uporabljenega plina, doprinese k pojavu nastanka zasevkov na mestu laparaskopske vbodne rane in sproščanja tumorskih celic v sistemski krvni obtok. Pri živalih je bila stopnja razsejanja tumorskih celic po laparoskopiji, izpeljani s pomočjo ogljikovega dioksida, večja kot pri laparotomiji, pri čemre je treba varnostne ukrepe za preprečevanje povečanega razsejanja tumorskih celic upoštevati ne glede na to, kateri plin se uporabi za pripravo pnevmoperitoneja. Predklinični pregled literature podpira klinična priporočila, da je treba bolnike med laparoskopijo in drugimi minimalno invazivnimi kirurškimi postopki skrbno spremljati.

Destrukcija tkiva z zamrzovanjem (kriokirurgija)

Ta metodologija je v uporabi že desetletja in iz predkliničnega pregleda literaturnih podatkov ni bilo razvidno, da bi bili z uporabo ogljikovega dioksida kot medija za zamrzovanje povezani kakršni koli pomisleki glede varnosti uporabe.

Ocena tveganja za okolje

Kljub majhnemu doprinosu uporabe ogljikovega dioksida v medicinske namene k učinku zelene grede se je treba izogibati nepotrebnemu izpuščanju. Uporabljati je treba vode, ki ne puščajo, in najmanjšo možno količino plina, ki je potrebna, da se doseže željeni rezultat prepihanja. Zdravstveni delavci morajo biti ustrezno usposobljeni za uporabo in tehnično rokovanje z jeklenkami medicinskih plinov (glejte poglavje 6.6) in tehnične opreme za insuflacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pri shranjevanju jeklenk, napolnjenih z medicinskimi plini, je treba upoštevati naslednje previdnostne ukrepe:

- Ves čas uporabljajte originalne jeklenke in jih hranite na varnem mestu.
- Prostor za shranjevanje naj bo čist, suh, dobro prezračen in brez vnetljivih materialov, da jeklenke do uporabe lahko ostanejo čiste.
- Jeklenke hranite na mestu, ki je primerno in odobreno za shranjevanje medicinskih plinov.
- Jeklenke, shranjene na zunanjih lokacijah, zaščitite pred vetrom, dežjem in neposredno sončno svetlobo.
- Na vidno mesto namestite opozorila, ki prepovedujejo uporabo odprtega ognja in kajenje.
- V prostorih za shranjevanje ni dovoljeno kaditi, uporabljati odprtega ognja ali vnetljivih snovi.

- Jeklenke shranjujte pri temperaturi od -40 °C do + 65 °C.
- Jeklenke zaščitite pred udarci in padci (npr. v avtomobilih, ki prevažajo jeklenke). Prepovedano jih je shranjevati na stopniščih, hodnikih, prehodih ali skupnih prostorih.
- Polne in prazne jeklenke shranjujte ločeno.
- Jeklenke, ki vsebujejo različne vrste plinov, shranjujte ločeno.
- Če so jeklenke opremljene z zaščitnimi kapami, morajo biti te nameščene tudi med skladiščenjem in dobavo.
- Sprejemna pisarna/osebje mora biti seznanjeno z mestom shranjevanja in potrebnimi informacijami.
- Skladišče je treba voditi po principu »kar prej prevzamemo, prej izdamo« (*first in-first out*)
- Poleg zgoraj navedenega je treba upoštevati varnostne liste in ustrezno zakonodajo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Medicinski ogljikov dioksid je na voljo v utekočinjeni obliki pod tlakom v jeklenkah različnih velikosti, ki so namenjene za ponovno uporabo. Jeklenke so polnjene pod tlakom 190 ali 250 bar pri 15 °C.

Barvna oznaka jeklenk ustreza standardu MSZ-EN 1089-3 (siv vrat, belo telo).

Najvišja količina plina v jeklenki je večinoma izpeljana iz mase polnjenja (npr. 0,75 kg/l) in je vgravirana v jeklenko. Dejanska količina plina se določi s tehtanjem tako, da se tara jeklenke (vtisnjena na jeklenki) odšteje od izmerjene mase, na primer:

32 kg (izmerjena masa) – 25 kg (tara) = 7 kg plina.

V uporabi so naslednji tipi jeklenk:

Utekočinjeni medicinski ogljikov dioksid je polnjen v jeklenke/snop jeklenk kapacitete 2 l, 2,7 l, 7 l, 8 l, 10 l, 14 l, 20 l, 27 l, 40 l, 50 l, 12x50 l iz CrMo jekla ali aluminija, ki so opremljene s kromiranim zapornim (*shut-off*) ventilom iz medenine ali s *pin index* ventilom iz kroma in niklja. Ventil je opremljen z varnostno razpočno membrano in zaščitno kapo. Telo jeklenke je pobarvano belo, vrat jeklenke je siv.

Volumen jeklenke (l)	2	2,7	7	8	10	14 [#]	14 ^{##}	20	27	40	50	12x50
Masa plina v jeklenki (kg)	1,5	2	5	6	7,5	10	10	15	20	30	37,5	450
Polnilni volumen pri atmosferskem tlaku in 15 °C (m ³)	0,81	1,08	2,71	3,25	4,06	5,41	5,41	8,12	10,82	16,23	20,29	243,5

premer 140 mm

premer 204 mm

Utekočinjeni medicinski ogljikov dioksid pod tlakom je polnjen tudi v 10 l in 20 l vsebnikih, v tako imenovanih GENIE® jeklenka/ventil pakiranjih, ki sestojijo iz jeklene tlačne posode, prevlečene s karbonskimi vlakni, ki je opremljena z ventilom z zadržnim tlakom (RPV, *residual pressure valve*). Jeklenka je zavarovana s trpežnim in na vremenske pogoje neobčutljivim plaščem iz polietilena visoke gostote. GENIE® jeklenka je označena z jasno barvno oznako (barvnim obročkom), ki kaže, katero vrsto plina vsebuje.

Volumen jeklenke (l)	10	20
Masa plina v jeklenki (kg)	7,5	14,3
Polnilni volumen pri atmosferskem tlaku in 15 °C (m ³)	4,06	7,74

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevati je treba naslednja navodila za ravnanje z medicinskimi plini (glejte tudi poglavje 4.4):

- Medicinske pline uporabljajte samo v zdravstvene namene skladno z navedenimi indikacijami.
- Z jeklenkami naj rokuje samo ustrezno usposobljeno osebje.
- Pred vsako uporabo se prepričajte, da je v jeklenki zadostna količina plina za dokončanje načrtovanega zdravljenja (za izračun glejte poglavje 6.5).
- Med uporabo ne kadite in se izogibajte uporabi odprtega ognja in vnetljivih snovi.
- Na mestu uporabe so lahko samo za trenutno zdravljenje potrebne jeklenke (jeklenk ne shranjujte na mestu uporabe).
- Jeklenk ne smete prebarvati, prekrivati oznak ali z njih odstranjevati nalepk.
- Uporabljajte samo tehnično opremo, ki je primerna in odobrena za posamezno zdravilo, načrtovani tlak in temperaturo. V primeru dvoma se posvetujte s proizvajalcem.
- Pripomočke za inhaliranje (npr. nosne sonde, dihalne maske, cevi) izberite glede na način uporabe zdravila.
- Jeklenke uporabljajte v pokončnem položaju.
- Preden priključite jeklenko, se prepričajte, da povratni tok iz priključnega sistema v jeklenko ni mogoč.
- Uporabite samo regulatorje, namenjene za ogljikov dioksid.
- Upoštevajte navodila za uporabo te opreme in zaščitite spoje pred kontaminacijo.
- Ventile odprite počasi, enkomerno in do konca.
- Nikdar ne uporabljajte masti ali olj, niti če je težko odpreti ventil jeklenke ali če je regulator težko namestiti.
- Ob rokovanju z ventili in pripadajočo opremo naj bodo roke čiste.
- Skladno z ustreznimi navodili na primeren način preverite, da plin ne uhaja (npr. s pršilom za zaznavanje uhajanja plina). Uhajanje plina na ventilu ali spoju lahko popravite samo tako, da del zamenjate z originalnim rezervnim delom.
- Po končani uporabi ali med daljšimi presledki pri dajanju plina vso opremo zaprite.
- Z jeklenkami rokujte in jih hranite zaprte in z nameščeno zaščitno kapo.
- Izogibajte se kontaminaciji jeklenke (npr. vdoru vode ali vlage).
- Jeklenke in pripadajoče komponente čistite samo z ustreznimi pripomočki.
- V izogib kontaminaciji v jeklenkah vedno ohranite minimalni (nad)tlak.
- Po uporabi jeklenke zaprite ventil in zagotovite, da regulator ne bo več pod tlakom.
- V nujnem primeru preprečite uhajanje plina tako, da zaprete ustrezen ventil na jeklenki (kjer je primerno, glejte navodila za uporabo).
- Prevažanje medicinskih plinov se mora vršiti skladno z lokalno zakonodajo. Neustrezna uporaba jeklenk ali polnjenje s strani stranke ali tretje osebe ni dovoljeno.
- Spremembe, popravila jeklenk, ventilov ali druge tehnične opreme lahko opravi samo ustrezen strokovnjak.

Priprava na uporabo

- Z ventila odstranite varnostno kapo.
- Uporabite samo ustrezne regulatorje. Preden priključite regulator, se prepričajte, da je jeklenka čista in vsako morebitno umazanijo obrišite s čisto krpo.

- Da ne bi poškodovali opreme, ne uporabljajte dodatnega orodja.
- Preden odprete ventil, preverite, da so vse povezane naprave (na primer regulator tlaka, merilec pretoka) pravilno nameščene in zaprte. Preverite, da regulator ni pod tlakom.
- Počasi obrnite varnostni ventil v obratni smeri urinega kazalca in ga do konca odprite. Ventil odpirajte počasi, da zmanjšate tveganje za nesrečo.
- Ob uhajanju plina zaprite ventil in odstranite regulator tlaka. Okvarjene jeklenke jasno označene shranite in vrnite dobavitelju.

Transport jeklenk

- Večje jeklenke prevažajte s primernim vozičkom. Bodite posebno pozorni, da se med prevozom povezave med nameščenimi pripomočki ne razrahljajo.

Medicinskega ogljikovega dioksida ne smete uporabiti po preteku roka uporabnosti - glejte podatek na jeklenki. Uporaba medicinskega dioksida iz delno izpraznjene jeklenke je mogoča v okviru roka uporabnosti zdravila. Prazne ali delno izpraznjene jeklenke vrnite dobavitelju.

Uporaba pri pediatrični populaciji

Za uporabo pri pediatrični populaciji ni posebnih navodil za odstranjevanje ali rokovanje z zdravilom. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

LINDE GÁZ MAGYARORSZÁG ZRT.

9653 Répcelak,

Carl von Linde út 1

Madžarska

tel: +36 1 347 4736

fax: +36 1 347 4790

e-mail: healthcare@hu.linde-gas.com

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

H/18/02541/001-025

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 7. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 8. 2019