POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Medicinski kisik Istrabenz plini 100 % medicinski plin, stisnjeni

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

kisik 100 % *V/V*, tlak 150 ali 200 barov (pri 15 °C)

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

medicinski plin, stisnjeni

Brezbarven plin, brez vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje različnih hipoksij, ki zahtevajo normobarično ali hiperbarično zdravljenje s kisikom. Zdravilo je indicirano pri pediatričnih in odraslih bolnikih.

Normobarično zdravljenje s kisikom
- Zdravljenje in preprečevanje akutne ali kronične hipoksije ne glede na vzrok.
- Dovajanje plina pri respiratorjih za anestezijo in/ali reanimacijo.
- Medij za vdihavanje – eden izmed plinov, ki se uporabljajo s pomočjo nebulatorja.
- Zdravljenje akutnega napada ponavljajočih ali večkratnih glavobolov (Bing – Hortonov sindrom).

Hiperbarično zdravljenje s kisikom
- Zdravljenje dekompresijske bolezni.
- Zdravljenje zračne/plinske embolije iz drugih vzrokov.
- Zdravljenje zastrupitve z ogljikovim monoksidom. Zdravljenje bolnikov, ki so bili izpostavljeni ogljikovem monoksidu, je indicirano predvsem pri nosečnicah ali bolnikih, ki so ali so bili nezavestni ali so kazali nevrološke simptome in/ali poslabšano delovanje srčno-žilnega sistema ali hudo acidozo, ne glede na izmerjene vrednosti karboksihemoglobina (COHb - *carboxyhemoglobin*).
- Dodatno zdravljenje pri anaerobnih okužbah (plinska gangrena).
- Dodatno zdravljenje pri osteoradionekrozi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
<u>Normobarično zdravljenje s kisikom</u>

Zdravljenje s kisikom je namenjeno vzdrževanju delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) nad 60 mm Hg (oz. 7,96 kPa) ali saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi na 90 % ali več.

Pri normobaričnem zdravljenju bolnik vdihava zmes plinov, bogatejšo s kisikom kot v naravnem okolju, torej je koncentracija kisika v vdihanem zraku večja od 21 %. Delni tlak kisika je med 0,213 in 1,013 bari. Če je pri uporabi kisik zmešan z drugim plinom, mora biti njegova koncentracija v vdihanem zraku najmanj 21 % (FiO_2 – delež kisika v vdihani mešanici plinov - mora biti najmanj 0,21). Koncentracija uporabljenega kisika pa je lahko do 100 % ($FiO_2 = 1$).

Odmerek oz. delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) je treba prilagoditi glede na potrebe posameznega bolnika, pri čemer je treba upoštevati, da je kisik v koncentracijah, večjih od 40 % ($FiO_2 > 0,4$), lahko škodljiv. Splošno priporočilo je, da se uporablja najmanjši odmerek oz. delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2), potreben za doseganje želenega rezultata zdravljenja. V primerih izrazite hipoksije se lahko uporabijo deleži kisika, pri katerih je nevarnost tveganja za pojav toksičnih učinkov kisika povečana (glejte poglavje 4.9). Zdravljenje je potrebno stalno spremljati in učinke zdravljenja meriti s pomočjo delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi (SpO_2).

- Pri kratkotrajnem zdravljenju s kisikom mora biti delež kisika v vdihani zmesi plinov (FiO_2) vzdrževan tako, da je ob doseženem pozitivnem tlaku v dihalnih poteh na 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 7,96 kPa. Izogibati se je treba $FiO_2 > 0,6 = 60\ \% O_2$ v vdihani zmesi plinov.

  Kratkotrajno zdravljenje s kisikom je treba nadzorovati s pomočjo ponavljajočih meritev delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali s pulznim oksimetrom, ki daje številčno vrednost saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi (SpO_2). Vendar so to le posredne meritve zasičenosti tkiv s kisikom.

- Pri dolgotrajnem zdravljenju pa je potreba za dovajanje dodatnega kisika odvisna od izmerjenega arterijskega tlaka kisika. Za uravnavanje zdravljenja s kisikom pri bolnikih s hiperkapnijo je treba spremljati tlake plinov v krvi, da bi se izognili prevelikemu porastu arterijskega tlaka ogljikovega dioksida.

- V nujnih/akutnih primerih je običajni odmerek za zdravljenje ali preprečevanje akutnega pomanjkanja kisika pri odraslih 3-4 litre kisika na minuto pri uporabi nosnega katetra ali 5 - 15 litrov kisika na minuto pri uporabi maske.

Odmerjanje pri odraslih in starejših bolnikih
Odmerjanje je individualno in je odvisno od stanja bolnika.

Odmerjanje pri novorojenčkih in otrocih
Odmerjanje je individualno in je odvisno od stanja bolnika. Pri odmerjanju se upoštevata telesna masa in telesna površina bolnika. Novorojenčkom lahko po potrebi dajemo 100 % kisik, vendar mora biti zdravljenje pod strogim nadzorom, tako da bi koncentracijo kisika lahko hitro zmanjšali, če bi stanje novorojenčka to zahtevalo. Na splošno se je treba izogibati uporabi koncentracij kisika, ki presegajo 40 % v vdihani zmesi plinov, ker tako zmanjšamo možnost poškodbe očesne leče in nastanek atelektaze.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic
Ker ledvična insuficienca ne vpliva na farmakokinetiko kisika, prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Načini zdravljenja z normobaričnim kisikom:

S spontanim predihavanjem:
- *Bolniki s kronično respiratorno insuficienco:* dovajanje kisika mora biti počasno, med 0,5 l/min in 2 l/min, glede na ugotovljene/izračunane potrebe (vsaka sprememba dovajanja kisika mora ustrezati stanju respiratorne insuficience in stanju kislinsko-bazičnega ravnovesja, določenem s plinsko analizo arterijske krvi). Pri zdravljenju na domu je treba uporabljati pulzni oksimeter: saturacija kisika v arterijski krvi mora biti večja od 90 %.
- *Bolniki z akutno respiratorno insuficienco:* hitrost dovajanja kisika mora biti med 0,5 l/min in 15 l/min, glede na ugotovljene/izračunane potrebe.

Z asistiranim predihavanjem:
Najmanjša koncentracija kisika v vdihanem zraku je 21 % (FiO_2 = 0,21), lahko pa doseže do 100 %.

Odmerjanje pri ponavljajočih glavobolih:
Pri zdravljenju ponavljajočih glavobolov dovajamo kisik z obrazno masko oz. v sistemu, kjer se izdihani zrak ne uporabi ponovno. Zdravljenje s kisikom naj bi začeli kmalu po začetku napada in naj traja vsaj 15 minut ali dokler bolečina ne izgine. Običajno je dovolj pretok od 7 l/min do 10 l/min, vendar bo morda za doseg učinka pri nekaterih bolnikih potreben pretok do 15 l/min. Dovajanje kisika je treba prekiniti, če ni učinka po 15 do 20 minutah.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Splošna načela hiperbaričnega zdravljenja
Hiperbarično zdravljenje s kisikom vključuje dajanje 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. Posamezno zdravljenje (enkratna obravnava, "potop") v hiperbarični komori pri tlakih od 2 do 3 atmosfer (med 2,026 bari in 3,039 bari) traja običajno od 60 minut do 4-6 ur, odvisno od indikacije. Zdravljenje se, glede na indikacijo in klinično stanje bolnika, po potrebi lahko ponovi 2-4-krat na dan.

Ponovitve zdravljenja so največkrat potrebne za zdravljenje okužb mehkih tkiv in ishemičnih razjed, ki se ne odzivajo na konvencionalno zdravljenje.

Delo s hiperbaričnimi komorami mora opravljati ustrezno usposobljeno osebje. Povečanje tlaka (kompresijo) in zmanjšanje tlaka (dekompresijo) je treba izvesti počasi, da bi se izognili tveganju za nastanek poškodb zaradi tlaka (barotravm).

Dekompresijska bolezen
Bolniki z dekompresijsko boleznijo morajo biti zdravljeni s hiperbaričnim kisikom pri 2,5 do 3 atmosferah od 2 do 4 ure. Zdravljenje je treba ponavljati, dokler simptomi ne izginejo oz. dokler nadaljnje klinično izboljšanje ni več opazno. Če se zdravljenje uvede v 6 urah po nastopu simptomov dekompresijske bolezni, je bolj verjetno, da bo to uspešno.

Na splošno je odmerjanje pri vseh starostnih skupinah bolnikov individualno, odvisno od potrebe, stanja bolnika in indikacije, ki zahteva hiperbarično zdravljenje.

Zračna/plinska embolija iz drugih vzrokov
Pri zračni/plinski emboliji iz drugih vzrokov je potrebno takojšnje zdravljenje s hiperbaričnim kisikom pri tlaku 2,5 do 3 atmosfer od 2 do 4 ure.

Zastrupitev z ogljikovim monoksidom
Bolniki s hudo zastrupitvijo z ogljikovim monoksidom morajo prejeti vsaj eno zdravljenje s kisikom pri tlaku 2,5 do 3 atmosfer, dokler se delež karboksihemoglobina (COHb - *carboxyhemoglobin*) v krvi ne zmanjša na 10 %. Toksikolog lahko določi, ali je pri bolnikih z blago obliko zastrupitve z ogljikovim monoksidom primerno že zdravljenje z vdihavanjem 100 % normobaričnega kisika 4 – 6 ur.

Dodatno zdravljenje pri anareobnih okužbah
Zdravljenje anaerobnih okužb s hiperbaričnim kisikom poteka sočasno z zdravljenjem z antibiotiki ter oskrbo rane. Zdravljenje s hiperbaričnim kisikom je treba začeti čim prej. Običajno zdravljenje poteka pri 3 atmosferah 90 minut.

Dodatno zdravljenje pri osteoradionekrozi
Veljavni protokoli za preprečevanje in zdravljenje osteoradionekroze vključujejo 30 ponovitev hiperbaričnega zdravljenja pri tlaku 2,4 atmosfere s trajanjem 90 minut ter 10 ponovitvami po kirurškem posegu.

Način uporabe

Pri ravnanju z zdravilom in njegovi uporabi upoštevajte previdnostne ukrepe.

Za navodila glede priprave jeklenk pred dajanjem medicinskega kisika glejte poglavje 6.6.

<u>Način uporabe kisika pri normobaričnem zdravljenju</u>

Kisik se dovaja:
- skupaj z vdihanim zrakom,
- s t. i. "oksigenatorji" direktno v kri, med drugim tudi v primeru, kot je kirurški poseg na srcu s pomočjo naprave srce-pljuča in pri drugih primerih, ki zahtevajo zunajtelesni krvni obtok.

Kisik se dovaja s pomočjo opreme za dovajanje kisika. S to opremo kisik dovajamo v vdihani zrak, pri izdihu pa se presežek kisika v izdihanem zraku zmeša z okoliškim zrakom. Za zdravljenje ponavljajočih se glavobolov se kisik dovaja z obrazno masko v sistemu, kjer se izdihani zrak ne uporabi ponovno.

Za anestezijo se pogosto uporablja posebna oprema, pri kateri izdihani zrak recirkulira in ga lahko bolnik delno ponovno vdihne.
Obstaja veliko število naprav za dodajanje kisika.

Sistemi za dovajanje kisika se v splošnem delijo na:
- *sisteme z nizkim pretokom (Low Flow Systems ali Variable Performance Devices)*
  To so sistemi, ki ne dovajajo kisika pri pretokih, ki bi zagotovili bolnikove dihalne potrebe, zato mora bolnik vdihovati tudi atmosferski zrak. Tak je na primer sistem, pri katerem se kisik dovaja/odmeri s pomočjo preprostega rotametra in nosnega katetra ali obrazne maske.

- *sisteme z visokim pretokom (High Flow Systems ali Fixed Performance Devices):*
  To so sistemi, ki zagotavljajo dovolj visoke pretoke, da zadovoljijo bolnikove potrebe po vdihanem zraku. Sistemi so namenjeni odmerjanju mešanice zraka glede na bolnikov vdih. Ta sistem dovaja točno določeno koncentracijo kisika, na katero ne vpliva zunanji zrak, npr.: Venturijeva maska s konstantnim pretokom kisika, z namenom doseganja stalne koncentracije kisika v vdihanem zraku.

Pri bolnikih, ki nimajo dihalnih težav, kisik dovajamo s spontanim predihavanjem, s pomočjo nosnega katetra, nazofaringealne sonde ali obrazne maske, ki se morajo prilagoditi pretoku kisika.

Pri bolnikih, ki imajo težave z dihanjem ali so pod anestezijo, kisik dovajamo s pomočjo posebnih pripomočkov, kot sta endotrahealni tubus in laringealni tubus; pri traheotomiji je onemogočena priključitev asistiranega predihavanja.

<u>Način uporabe kisika pri hiperbaričnem zdravljenju</u>

Hiperbarično zdravljenje s kisikom izvajamo v posebno oblikovanih komorah pod tlakom, ki so namenjene za hiperbarično zdravljenje s kisikom. V njih lahko vzdržujemo zračne tlake do 3 atmosfer. To zdravljenje lahko izvajamo tudi s tesno prilegajočo se obrazno masko ali s pomočjo kapuce, ki se tesno prilega glavi ali sapniku.

Pri tej vrsti zdravljenja bolnik vdihava kisik pod tlakom, ki je večji od 1 atmosfere (1,013 bara). Kisik se dovaja v tlačni zabojnik ali v komoro, tako da je v ozračju tlak kisika večji od 1 atmosfere (1,013 bara).

4.3 Kontraindikacije

Za zdravljenje s kisikom v normobaričnih pogojih ni absolutnih kontraindikacij.

Zdravljenje s kisikom v hiperbaričnih pogojih je kontraindicirano pri:
- nezdravljenem pneumotoraksu

Relativne kontraindikacije za zdravljenje s hiperbaričnim kisikom so:
- bulozni emfizem
- astma
- okužba zgornjih dihal
- kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB)
- status epilepticus
- klavstrofobija
- nosečnost
- hipertermija
- dedna sferocitoza
- optični nevritis
- sočasna uporaba kisika in toksičnih zdravil (doksorubicina, bleomicina, disulfirama, cisplatina, amjodarona, nitrofurantoina)
- nedaven kirurški poseg na srednjem ušesu ali pljučih

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju s kisikom je potrebno upoštevati predvsem bolezensko stanje bolnika, zaradi katerega potrebuje kisik. V nadaljevanju so navedeni nekateri previdnostni ukrepi pri zdravljenju s kisikom.

Pri zelo izraženi hipoksiji je treba dovajati velike koncentracije kisika, kar pa lahko poveča nevarnost tveganja za pojav pulmonalnih in nevroloških zapletov.

Kadar se za dosego želenega rezultata uporabljajo velike koncentracije kisika, jih je treba dajati najkrajši možen čas in jih spremljati z večkratnimi analizami delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi (SpO_2) ter deleža kisika v vdihani mešanici plinov (FiO_2).

Da bi zmanjšali tveganje za parenhimske poškodbe, vključno v pljučih (bronhopulmonalna displazija), je najbolj pomembno stalno spremljanje delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) in uporaba najmanjše možne koncentracije kisika, ki še povzroča želeni učinek.

Podatki v literaturi dokazujejo, da lahko tveganje zastrupitve s kisikom zmanjšamo na najmanjšo možno mero, če pri zdravljenju upoštevamo določene smernice:
- Kisika se v koncentracijah do 100 % ($FiO_2 = 1,0$) ne sme vdihavati več kot 6 ur.
- Kisika se v koncentracijah večjih od 60 % – 70 % ($FiO_2 = 0,6$-$0,7$) ne sme vdihavati več kot 24 ur.
- V naslednjih 24 urah se ne sme vdihavati kisika v koncentracijah večjih od 40 % -50 % ($FiO_2 = 0,4$-$0,5$).
- Po 2 dneh od začetka zdravljenja lahko kisik v koncentraciji, večji od 40 % ($FiO_2 > 0,4$), povzroči poškodbe tkiva.

Pediatrična populacija
Te splošne smernice ne pridejo v poštev pri nedonošenčkih zaradi tveganja retrolentalne fibroplazije, ki je opisana tudi pri uporabi manjših koncentracij kisika.

Posebno skrb je treba posvetiti zdravljenju novorojenčkov in nedonošenčkov. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje za nastanek očesnih poškodb, retrolentalne fibroplazije, in/ali druge možne neželene učinke, je treba uporabljati najmanjše možne koncentracije kisika, ki dajejo želene rezultate, in se s tem izogniti velikemu nihanju arterijskega tlaka kisika. Pri novorojenčkih, zlasti pri nedonošenčkih, ki so izpostavljeni koncentracijam kisika, večjim od 40 %, PaO_2, večjemu od 80 mm Hg (10,64 kPa), ali pa so izpostavljeni daljšim zdravljenjem (več kot 10 dni pri koncentraciji, večji od 30 %), obstaja tveganje retinopatij, kot je na primer retrolentalna fibroplazija, ki se pojavi med 3. in 6. tednom po zdravljenju. Lahko pride do regresije, do odstopa mrežnice ali celo do trajne slepote.

Bolnikom z respiratorno insuficienco, pri katerih dražljaj za dihanje predstavlja hipoksija, je treba dajati majhne koncentracije kisika. V teh primerih je treba skrbno nadzirati zdravljenje s pomočjo merjenja delnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali saturacije hemoglobina s kisikom v arterijski krvi (SpO_2) ter klinično oceno.

Dajanje kisika bolnikom z respiratorno insuficienco ali bolnikom s KOPB lahko dodatno poslabša respiratorno insuficienco zaradi hiperkapnije, ki nastane zaradi velike koncentracije ogljikovega dioksida v krvi (plazmi), ki izniči učinke na receptorjih.

Srčni utrip ter minutni volumen srca se zmanjšata do neke mere, ko je 100 % kisik dan v krajšem obdobju in pod normobaričnimi pogoji.

Pri dolgotrajnem zdravljenju s 100 % kisikom (pribl. 18 ur) se vitalna kapaciteta do neke mere zmanjša. V primerih neprekinjenega zdravljenja s 100 % kisikom več kot 24-48 ur, se lahko razvije sindrom akutne dihalne stiske (ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome)*. Podaljšano zdravljenje s 100 % kisikom ima lahko toksične učinke tudi na drugih organih.

Z veliko koncentracijo kisika v vdihanem zraku se koncentracija oz. tlak dušika zmanjša. Posledično se zmanjša koncentracija dušika v tkivih in pljučih (alveolih – pljučnih mešičkih). Če prehaja kisik iz pljučnih mešičkov v kri hitreje, kot se z dihanjem dovaja dodaten kisik se lahko pojavi alveolarni kolaps (razvoj atelektaze). 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 poslabšanja razmerja med ventilacijo in perfuzijo.

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.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom:
Kompresija in dekompresija morata biti počasni, ker se s tem izognemo pojavu barotravm v telesnih votlinah, ki vsebujejo zrak in so v stiku z zunanjostjo.

Medicinski kisik, stisnjeni, ni vnetljiv, vendar močno pospešuje gorenje in poveča tveganje za spontani vžig. Tveganje je povečano pri postopkih, ki vključujejo diatermijo, defibrilacijo/zdravljenje z elektrokonverzijo. Zaradi tega se ga ne sme uporabljati v bližini vnetljivih virov. Ob uporabi stisnjenega medicinskega kisika je kajenje prepovedano.

Ne nanašajte mastnih snovi (kozmetičnih sredstev) na obraz bolnikov, ker lahko uporaba teh snovi in kisika povzroči opekline (glejte poglavje 6.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno zdravljenje z velikimi koncentracijami kisika in zdravili, ki imajo toksične učinke (kot so npr. citostatiki bleomicin, cisplatin in doksorubicin, antiaritmiki kot so amjodaron, antibiotik nitrofurantoin, zdravilo za zdravljenje zasvojenosti z alkoholom disulfiram), lahko poslabša škodljive učinke teh zdravil.

Kisik lahko poslabša depresijo dihanja, povzročeno z etanolom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi
Če ne moremo izključiti nosečnosti, lahko hiperbarični kisik uporabljamo samo, če je to nujno potrebno (za nadaljnje informacije glejte poglavje »nosečnost«).

Nosečnost
Omejena količina podatkov na podlagi dokumentiranih izkušenj o uporabi (hiperbaričnega) zdravljenja s kisikom pri nosečnicah ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetalno/neonatalno toksičnost. Razpoložljivi klinični podatki ne zadoščajo za izključitev tveganja. Študije na živalih kažejo na reproduktivno toksičnost po odmerjanju kisika pri zvišanem tlaku in v velikih koncentracijah (glejte poglavje 5.3). Majhne koncentracije normobaričnega kisika lahko med nosečnostjo po potrebi varno odmerjate. Velike koncentracije kisika in hiperbarični kisik se med nosečnostjo uporabljajo samo v primeru življenjske ogroženosti.

Hiberbarični kisik se med nosečnostjo uporablja samo v nujnih primerih, saj obstaja tveganje za poškodbe zarodka, ki so posledica oksidativnega stresa. Pri hudi zastrupitvi z ogljikovim monoksidom koristi najverjetneje odtehtajo tveganje pri uporabi hiperbaričnega kisika. Uporabo je treba oceniti za vsakega bolnika posebej.

Dojenje
Podatkov o uporabi kisika pri doječih materah ni na voljo. Vseeno pa se kisik lahko uporablja med dojenjem, kadar je to potrebno.

Plodnost
Ni podatkov o možnih učinkih zdravljenja s kisikom na plodnost moških ali žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Na voljo ni ustreznih podatkov, da bi lahko neželene učinke razdelili po MedDRA klasifikaciji o pogostnosti.

Neželeni učinki pri normobaričnem in hiperbaričnem zdravljenju

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
hemolitična anemija

Bolezni živčevja
omotica, anksioznost, zmedenost, nezavest in epileptični napadi

Očesne bolezni
retrolentalna fibroplazija pri nedonošenčkih in novorojenčkih, retinopatija, trajna slepota

Srčne bolezni
toksični učinki kisika na srce

Žilne bolezni
toksični učinki kisika na ožilje

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
atelektaza, pulmonalna fibroza, bronhopulmonalna displazija, sindrom akutne dihalne stiske

Bolezni prebavil
slabost

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
toksični učinki kisika na jetra

Bolezni sečil
toksični učinki kisika na ledvice

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
mišično trzanje

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri postopkih
opekline

Pri mišičnih boleznih, ki prizadenejo mehaniko dihanja, je potrebno upoštevati, da z dodajanjem kisika povzročimo depresijo dihalnega centra in apnejo. Dihalna stiska je povezana z nenadno odsotnostjo hipoksičnega dražljaja zaradi hitrega povečanja delnega tlaka kisika na nivoju karotidnih in aortnih kemoreceptorjev. Vdihavanje velikih koncentracij kisika lahko povzroči mikroatelektazo zaradi zmanjšanja vsebnosti dušika v alveolih in zaradi učinka na surfaktant.

Toksični učinki velikih koncentracij kisika nastanejo tako zaradi koncentracije kisika kot tudi trajanja izpostavljenosti. Klinični simptomi so običajno vidni šele po 6-12 urah.

Neželeni učinki pri hiperbaričnem zdravljenju

Očesne bolezni
reverzibilna miopija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
ruptura bobniča oz. poškodbe bobnične membrane

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
zmerna do huda bolečina v obnosnih sinusih ali v pljučih, pneumotoraks

Bolezni prebavil
zobobol

Psihiatrične motnje
klavstrofobija

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri postopkih
barotravma

Pri hiperbaričnem zdravljenju s kisikom so neželeni učinki običajno blagi in reverzibilni. Zdravljenje lahko povzroči barotravme zaradi povečanega tlaka v stenah zaprtih telesnih votlin, na primer v notranjem ušesu, sinusih ali pljučih. Simptomi neželenih učinkov na centralni živčni sistem se lahko pojavijo pri zdravljenju s hiperbaričnim kisikom, kadar se le-ta dovaja več kot 2 atmosferi več kot nekaj ur. Pri višjih tlakih se simptomi lahko pojavijo prej.

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

Neželeni učinki kisika zaradi prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo pri bolnikih, ki so predolgo izpostavljeni prevelikim koncentracijam kisika ali izpostavljeni velikim koncentracijam kisika v hiperbaričnih pogojih.

Učinki prevelikega odmerjanja se razlikujejo glede na tlak vdihanega kisika in trajanje izpostavitve. Pri manjših tlakih je bolj verjeten pojav toksičnih učinkov na pljuča kot pojav toksičnih učinkov na osrednje živčevje, medtem ko je pri uporabi kisika v hiperbaričnih pogojih ravno obratno.

Zgodnji simptomi zastrupitve s kisikom, so bolečine v poprsnici ter suh kašelj. Simptomi toksičnih učinkov na pljuča so, kašelj in bolečina v pljučih ter dispneja. Simptomi toksičnih učinkov na osrednje živčevje so navzea, omotica, mišični krči, konvulzije in izguba zavesti.

V primeru prevelikega odmerjanja kisika je potrebno zmanjšati koncentracijo vdihanega kisika ali prenehati z dajanjem, če je mogoče. Priporoča se simptomatsko zdravljenje za ohranjanje vitalnih funkcij (npr. asistirano predihavanje, če ima bolnik težave z dihanjem).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, medicinski plini, oznaka ATC: V03AN01.

Mehanizem delovanja kisika
Delež kisika v zraku je približno 21 %. Kisik pride z vdihanim zrakom preko dihalnih poti v pljuča, kjer v alveolih zaradi razlike med delnimi tlaki poteka izmenjava plinov iz vdihanega zraka oziroma zmesi plinov v kapilarno kri. Prenos kisika, ki je v veliki meri vezan na hemoglobin, poteka po sistemskem 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 se kisik porablja v encimski verižni reakciji tvorbe ATP - *adenozintrifosfata*. S povečanjem deleža kisika v vdihani zmesi zraka, se povečuje gradient delnega tlaka plina, ki uravnava prenos kisika v celice.

Kisik je življenjskega pomena za organizem, bistven za človeško življenje in mora biti neprestano na voljo vsem tkivom za ohranitev in vzdrževanje proizvodnje celične energije. Sodeluje v presnovi in v celičnem katabolizmu ter omogoča nastajanje energije v obliki ATP. V normobaričnih pogojih zmanjšanje prekrvljenosti, povečanje razdalje med kapilarami in celicami (npr. vnetni edem), fizikalno-kemične lezije ali kakršna koli sprememba prenosa ali difuzije kisika povzroči celično smrt.

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

Farmakodinamični učinki
Dajanje 100 % kisika pri tlaku, ki je višji od atmosferskega tlaka, znatno povečuje količino kisika, ki se prenaša s krvjo v periferna tkiva.

Predihavanje kisika pri delnem tlaku, večjem od 1 atmosfere (hiperbarično zdravljenje s kisikom), je namenjeno občutnemu povečanju količine kisika, raztopljenega v arterijski krvi oz. povečanju količine kisika, ki prehaja v celice.

Vdihavanje 100 % kisika pri tlakih, večjih od atmosferskega, bo imelo (poleg popolne zasičenosti hemoglobina) za posledico povečanje količine kisika, raztopljenega v plazmi. To je oblika kisika, ki jo celice tudi najhitreje uporabijo. V terapevtske namene se običajno uporabljajo tlaki od 2 do 3 atmosfer.

Klinična učinkovitost
Hiperbarično zdravljenje s kisikom s prekinitvami 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 Boylovim zakonom hiperbarično zdravljenje s kisikom zmanjša volumen mehurčkov plina v tkivih sorazmerno z uporabljenim tlakom.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom preprečuje rast anaerobnih bakterij.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Vdihani kisik se absorbira z izmenjavo plinov, ki poteka zaradi razlike tlakov med alveolarnimi plini in kapilarno krvjo.
Med vdihavanjem atmosferskega zraka je arterijska kri, ki zapusti pljuča, približno 95 % zasičena s kisikom. Pri posamezniku v mirovanju je venska kri v pljučih 60 % do 70 % zasičena s kisikom.

Porazdelitev
Arterijska kri prenaša kisik v dveh oblikah. Kisik se večinoma reverzibilno veže na hemoglobin, pri čemer nastane oksihemoglobin. Z eritrociti (rdečimi krvničkami) se po sistemskem obtoku prenaša v vsa tkiva v telesu. Le zelo majhen delež kisika je prosto raztopljen v plazmi.

Biotransformacija
Kisik se popolnoma presnovi. Glavni presnovni produkt je ogljikov dioksid, ki nastaja v procesu aerobne sinteze ATP v mitohondrijih in se nato, vezan na hemoglobin v eritrocitih, vrne v pljuča ter izloči skozi pljuča.

Drugi presnovki kisika so reaktivne kisikove spojine (ROS - *Reactive Oxygen Species*).

Izločanje
Kisik, ki prehaja v telo, je skoraj v celoti izločen kot ogljikov dioksid, ki je produkt vmesne presnove.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri poskusih na živalih je oksidativni stres povzročil dismorfogenezo plodu, splave in zaviranje rasti v maternici. Odvečni kisik lahko med nosečnostjo povzroči nepravilnosti pri razvoju nevralne cevi. Podaljšano hiperbarično zdravljenje s kisikom pri brejih miših, podganah, hrčicah in kunčicah je bilo fetotoksično in teratogeno. Drugi poskusi na živalih so pokazali, da majhna stopnja izpostavljenosti hiperbaričnemu zdravljenju s kisikom nima neželenih učinkov na razvoj. Kisik je pri *in vitro* poskusih na celicah sesalcev pokazal mutagene učinke. Kljub temu da razpoložljivi podatki ne nakazujejo, da hiperbarični kisik spodbuja rast tumorjev, standardne študije rakotvornosti niso znane. Večkratno odmerjanje ni pokazalo tveganj za farmakodinamiko in toksičnost, razen tistih, ki so že opisana v drugih poglavjih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Kisik je oksidant, ki intenzivno pospešuje gorenje. Kisik lahko silovito reagira z vnetljivimi snovmi. Močno oksidira organske snovi. Prepovedana uporaba olj in masti.
Pred uporabo medicinskega kisika ne nanašajte mastnih snovi (npr. kozmetičnih sredstev) na obraz bolnikov, ker lahko povzročijo opekline.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

- Zaščite pred direktno sončno svetlobo.
- Shranjujte v dobro prezračevanem prostoru.
- Shranjujte ločeno od vnetljivih (gorljivih) snovi, olj in masti.
- Jeklenko zaščitite pred udarci in padci.
- Jeklenke s prostornino večjo od 5 l shranjujte v pokončnem položaju.
- Shranjujte in prevažajte z zaprtimi ventili in zaščitnimi kapami (jeklenke s prostornino 10 l in več).
- Polne in prazne jeklenke shranjujte ločeno.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Jeklenke so iz jekla ali aluminija. Ventili so iz medenine ali kromirane medenine.

Plinske jeklenke s prostornino (x) litrov vsebujejo (y) kg plina in zagotavljajo (z) m³ kisika pri temperaturi 15 °C in tlaku 1 bar, če so napolnjene do 150 barov ali 200 barov.

Prostornina v litrih (x)	**Masa prostornine plina v kg (y)**	**Količina kisika v m^3 (z)**	**Tip ventila**	**Tlak polnjenja (bar)**
2	0,40	0,30	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	150
2	0,56	0,40	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	200
3	0,60	0,45	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	150
3	0,84	0,60	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	200
4	0,84	0,60	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	150
4	1,12	0,80	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	200
5	1,10	0,75	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	150
5	1,40	1,00	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	200
10	2,20	1,50	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	150
10	2,80	2,00	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	200
20	4,40	3,00	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	150
20	5,60	4,00	klasični ventil, ventil pin-index ali ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka	200

40	8,80	6,00	klasični ventil ali ventil pin-index	150
40	11,60	8,00	klasični ventil ali ventil pin-index	200
50	11,00	7,50	klasični ventil ali ventil pin-index	150
50	14,00	10,00	klasični ventil ali ventil pin-index	200
snop s 25 jeklenkami po 40 l	290,00	200,00	klasični ventil	200
snop z 12 jeklenkami po 50 l	174,00	120,00	klasični ventil	200
snop z 20 jeklenkami po 50 l	290,00	200,00	klasični ventil	200

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Varnostni ukrepi
- Vsebuje plin pod tlakom, zato segrevanje lahko povzroči eksplozijo.
- Kisik je oksidant, ki **intenzivno pospešuje gorenje**. Pri stiku z vnetljivimi snovmi (kot so olja, maščobe, ogljikovodiki) lahko povzroči ali okrepi požar. Zaradi tega morajo biti vsi deli in površine, ki pridejo v stik s kisikom, čisti (očiščeni olj in masti).
- Maske ali nosne katetre med izvajanjem zdravljenja nikdar ne polagajte neposredno na tkanino, ker lahko tkanina, ki je nasičena s kisikom, postane zelo vnetljiva in predstavlja tveganje za nastanek požara. Če je prišlo do stika tkanine z medicinskim kisikom, jo dobro pretresite in prezračite.
- Dobro prezračite prostor, v katerem uporabljate kisik.
- V prostoru, kjer se shranjujejo jeklenke s kisikom in izvaja zdravljenje s kisikom, je **prepovedano kajenje in uporaba odprtega ognja**. Ob požaru je treba zaustaviti izhajanje kisika, če je varno.

Uporaba jeklenk
- Vse jeklenke morajo imeti ob dobavi/prevzemu nepoškodovano zaščito pred nedovoljenim odpiranjem.
- **Jeklenke z zdravilom Medicinski kisik Istrabenz plini so namenjene izključno za zdravstvene namene.**
- Za odvzem plina iz jeklenke se lahko uporabijo le regulatorji tlaka in pretoka ter priključki, namenjeni za medicinski kisik. Upoštevati je treba tudi navodila za uporabo te opreme.
- Pred prvo uporabo z ventila odstranite zaščito in preverite, da so regulatorji tlaka in povezave z jeklenko čiste (očiščene olj in masti) ter vsi vezni elementi v brezhibnem stanju.
- Preden odprete ventil, preverite če je regulator tlaka pravilno nameščen. V primeru uhajanja plina, zaprite ventil in odklopite regulator tlaka. Če jeklenka še naprej pušča, jo izpraznite na prostem. Okvarjene jeklenke označite, shranite na posebnem mestu in vrnite dobavitelju.
- Ventil na jeklenki odpirajte in zapirajte počasi, vsaj za polovico obrata. Ventila nikoli ne odpirajte na silo in ga ne odprite popolnoma. Pri tem ne uporabljajte klešč ali drugega orodja, ker lahko s tem poškodujete spoje. Če ventila ne morete odpreti, se posvetujte z dobaviteljem.
- Nikdar ne uporabljajte masti, olj, ali podobnih snovi, tudi če se ventil jeklenke zatakne ali če je regulator tlaka težko namestiti. Z ventili in pripadajočimi pripomočki rokujte s čistimi in nemastnimi rokami (brez kreme za roke ipd.).
- Za čiščenje jeklenk ali nanje vezanih delov, ki pridejo v stik s kisikom, ne uporabljajte vnetljivih snovi.
- Ne dodajajte vmesnih povezav za priklop dveh elementov, ki se ne ujemata.
- Pri uporabi ventila z vgrajenim regulatorjem tlaka namestitev dodatnega reducirnega ventila ni potrebna. Ventil z vgrajenim regulatorjem tlaka ima hitri priključek za povezavo ventilov, ki skladno s porabo omogočijo dovod plina, poleg tega pa še ločen izhod za stalen pretok plina, ki omogoča nastavljanje pretoka.

- Ko tlak v jeklenki, ki ima nameščen ventil s preostankom tlaka, pade na vrednost približno 3 bare, plin iz jeklenke preneha izhajati. Če se to ne zgodi, zaprite ventil in jo umaknite iz uporabe. Pomembno je, da v jeklenki ostane nadtlak, s čimer preprečimo onesnaženje z nečistočami (kontaminacijo). Ventili praznih jeklenk morajo biti zaprti.
- Pred vsako uporabo se prepričajte, da je v jeklenki zadostna količina plina za dokončanje načrtovane uporabe. Če je primerno, naj bo na razpolago nadomestni sistem za oskrbo z medicinskim kisikom.

Ravnanje z jeklenkami
- Pri rokovanju z jeklenkami, prostornine 40 l ali več, uporabljajte čiste zaščitne rokavice in zaščitno obutev. Večje jeklenke prevažajte s primernim vozičkom. Med prevozom morajo biti jeklenke v navpičnem položaju in nameščene v primerno oporo, ki preprečuje padce. V kolikor imajo jeklenke nameščene povezave, pred uporabo preverite, da se le-te niso razrahljale.
- Nikoli ne dvigujte jeklenk, tako da jih primete za ventil.
- Prepovedano je pretakanje plina pod tlakom iz ene jeklenke v drugo.
- Med uporabo mora biti jeklenka pritrjena z ustrezno oporo. Po uporabi je treba ventil ročno tesno zapreti. Izpustite tlak pri regulatorju tlaka ali priključku.
- Z jeklenkami rokujte s čistimi (nemastnimi) rokami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ISTRABENZ PLINI d.o.o.
Sermin 8A
6000 Koper

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00978/016-033, 038

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 12. 2012
Datum zadnjega podaljšanja. 19. 2. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 11. 2025