1. IME ZDRAVILA

Medicinski kisik SOL 100% medicinski plin, stisnjeni
Medicinski kisik SOL 100% medicinski plin, kriogenski

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

100% v/v kisik (O_2)
(150 barov, 200 barov ali 300 barov, 15 °C)
(–183 °C)
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Medicinski plin, stisnjeni.
Medicinski plin, kriogenski.
Kisik je plin brez barve, vonja in okusa.
V tekočem stanju je modre barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Medicinski kisik SOL 100-odstotni medicinski plin, kriogenski, je v fizični obliki, ki ni namenjena uporabi. Medicinski plin se uporablja po uplinjenju pri normobaričnem in hiperbaričnem zdravljenju s kisikom.

Normobarično zdravljenje s kisikom:
- zdravljenje ali preprečevanje akutne ali kronične hipoksije,
- zdravljenje glavobola v rafalih.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom:
- zdravljenje resne zastrupitve z ogljikovim monoksidom (hiperbarično zdravljenje s kisikom je v primeru zastrupitve z ogljikovim monoksidom nujno pri bolnikih, ki so izgubili zavest; z nevrološkimi simptomi, kardiovaskularno odpovedjo ali hudo acidozo; ali pri nosečnicah (vse omenjene indikacije veljajo ne glede na vsebnost karboksihemoglobina)),
- zdravljenje dekompresijske bolezni ali zračne/plinske embolije drugega izvora,
- podporno zdravljenje v primerih osteoradionekroze,
- podporno zdravljenje v primerih klostridijske mionekroze (plinska gangrena).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Koncentracijo, potek in trajanje zdravljenja določi zdravnik glede na patologijo posameznega bolnika.
Hipoksemija je stanje, kjer je delni tlak kisika v arterijski krvi (PaO_2) nižji od 10 kPa (< 70 mmHg). Tlak kisika 8 kPa (55/60 mmHg) povzroči dihalno stisko.
Hipoksemija se zdravi z dodajanjem kisika bolnikovemu vdihanemu zraku. Odločitev o zdravljenju s kisikom je odvisna od stopnje hipoksemije in bolnikove tolerance.
Vsekakor je cilj zdravljenja s kisikom ohraniti vrednost PaO_2 višjo od 60 mmHg (7,96 kPa) ali nasičenost kisika v arterijski krvi večjo ali enako 90 %.
Če je kisiku, ki ga prejema bolnik, primešan kakšen drug plin, mora biti koncentracija kisika v vdihanem zraku (FiO_2) vsaj 21 %.

Zdravljenje s kisikom pri normalnem tlaku (normobarično zdravljenje s kisikom)

Pri dajanju kisika bolnikom je potrebna previdnost. Odmerek mora biti prilagojen potrebam bolnika, pri čemer naj tlak kisika presega 8,0 kPa (ali 60 mmHg), nasičenost hemoglobina s kisikom pa naj bo večja od 90 %. Pomembni so redno spremljanje tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2) ali pulzna oksimetrija (nasičenost arterijske krvi s kisikom (SpO_2)) in klinični znaki. Vedno poskušamo uporabiti najnižjo še učinkovito koncentracijo kisika vdihanega zraka pri posameznem bolniku, kar je najnižji odmerek, ki zagotavlja tlak 8 kPa (60 mmHg)/nasičenost, večjo od 90 %. Višje koncentracije je treba dajati kratkoročno, hkrati pa je treba spremljati vrednosti plinov v krvi.

Kisik se lahko za navedeni čas varno odmerja pri naslednjih koncentracijah:

do 100 %	manj kot 6 ur,
60–70 %	24 ur,
40–50 %	med drugim 24-urnim obdobjem.

Kisik je lahko po dveh dneh v koncentracijah, višjih od 40 %, toksičen.

Novorojenčki so iz teh smernic izključeni, saj se retrolentalna fibroplazija pojavi pri veliko nižjih vrednostih FiO_2. Da bi dosegli zadostno oksigenacijo, ki je primerna za novorojenčke, bi morali poiskati najnižjo učinkovito koncentracijo.

- Bolniki s spontanim dihanjem

Učinkovita koncentracija kisika znaša vsaj 24 %. Ponavadi se odmerja vsaj 30 % kisika za zagotovitev učinkovite koncentracije, ki je še varna.

Zdravljenje z visokimi koncentracijami kisika (nad 60 %) je indicirano kot kratkotrajno zdravljenje v primeru hujših astmatičnih napadov, pljučnega tromboembolizma, pljučnice, pljučne fibroze itd.

Zaradi kroničnega oviranja dihalnih poti ali drugih razlogov se pri zdravljenju bolnikov s kronično dihalno stisko uporabljajo nizke koncentracije kisika. Koncentracija kisika ne sme presegati 28 %, pri nekaterih bolnikih pa je lahko že 24 % preveč.

Možno je dajanje višjih koncentracij kisika (v nekaterih primerih tudi do 100 %), vendar je pri večini sistemov za odmerjanje težko doseči koncentracije, višje od 60 % (pri otrocih 80 %).

Odmerek naj bo določen na podlagi potreb bolnika s pretokom med 1 in 10 litri plina na minuto.

- Bolniki s kronično dihalno stisko

Kisik je treba odmerjati s pretokom od 0,5 do 2 litrov/minuto, pri čemer naj bo vrednost določena na podlagi vrednosti plinov v krvi. Učinkovita koncentracija kisika je ponavadi nižja od 28 %, pri bolnikih, ki imajo težave z dihanjem in so odvisni od hipoksije kot stimulusa za dihanje, pa je včasih celo nižja od 24 %.

- Kronična dihalna stiska kot posledica kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) ali drugih stanj

Zdravljenje je odvisno od vrednosti plinov v krvi. Delni tlak kisika v arterijski krvi (PaO_2) naj bi znašal več kot 60 mmHg (7,96 kPa), nasičenost kisika v arterijski krvi pa naj bi bila večja ali enaka 90 %.

Najpogostejša hitrost odmerjanja je od 1 do 3 litri/minuto od 15 do 24 ur dnevno, kar vključuje tudi paradoksalni spanec (čas v dnevu z največjo občutljivostjo na hipoksijo). V stabilnem obdobju bolezni je treba koncentracijo CO_2 preveriti dvakrat vsake tri do štiri tedne ali trikrat mesečno, saj se lahko med odmerjanjem kisika zviša (hiperkapnija).

- Bolniki z akutno dihalno stisko

Kisik je treba odmerjati s pretokom od 0,5 do 15 litrov/minuto, pri čemer naj bo vrednost določena na podlagi vrednosti plinov v krvi. V nujnih primerih je treba pri bolnikih z resnimi težavami z dihanjem uporabiti veliko večje odmerke (tudi do 60 litrov/minuto).

- Bolniki z mehanskim predihavanjem

Če so v kisik primešani drugi plini, mora biti delež kisika v zmesi vdihanega zraka (FiO_2) večji od 21 %. V praksi koncentracija 30 % ponavadi predstavlja spodnjo mejo. Koncentracijo kisika je mogoče po potrebi zvišati do 100 %.

- Pediatrična populacija

Novorojenčki:
Pri novorojenčkih je mogoče odmerjati koncentracije tudi do 100 %, vendar samo v izrednih primerih, pri čemer je treba bolnike skrbno opazovati. Poiskati je treba najnižjo še učinkovito koncentracijo za dosego ustrezne oksigenacije. Ob upoštevanju tveganja za poškodbe oči (retinopatija) ali kolaps pljuč se je praviloma treba izogibati koncentracijam kisika, višjim od 40 %. Tlak kisika v arterijski krvi je treba skrbno spremljati in ga ohranjati pod 13,3 kPa (100 mmHg). Nihanja nasičenosti s kisikom je treba preprečiti. Tveganje za oči se s preprečitvijo večjih nihanj oksigenacije zmanjša (glejte tudi poglavje 4.4).

- Glavobol v rafalih

V primeru glavobola v rafalih 100-odstotni kisik dovajamo 15 minut s hitrostjo 7 litrov/minuto z uporabo obrazne maske. Zdravljenje je treba začeti v najzgodnejši fazi bolezni.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom
Odmerek in tlak morata biti vedno določena skladno z bolnikovim kliničnim stanjem, pri čemer naj se zdravljenje začne samo po posvetu z zdravnikom. Spodaj so navedena priporočila na podlagi trenutnega znanja.
Hiperbarično zdravljenje s kisikom se izvaja pri tlaku, višjem od 1 atmosfere (1,013 bara), med 1,4 in 3,0 atmosferami (ponavadi med 2 in 3 atmosferami). Hiperbarični kisik se odmerja v posebni tlačni komori. Zdravljenje s kisikom pod visokim tlakom je možno tudi z masko, ki se tesno prilega obrazu z uporabo pokrivala za glavo, ali skozi trahealno intubacijo.
Zdravljenje s kisikom pod visokim tlakom lahko pri posameznem obisku traja od 45 do 300 minut, odvisno od indikacije.
Pri hiperbaričnem zdravljenju akutnih stanj s kisikom lahko včasih zadostuje že en obisk ali dva, medtem ko je pri zdravljenju kroničnih stanj potrebnih vsaj 30 ponovitev. Po potrebi lahko zdravljenje izvajate tudi od dva- do trikrat dnevno.

- Zastrupitev z ogljikovim monoksidom

Po zastrupitvi z ogljikovim monoksidom je treba kisik čim prej odmerjati v visokih koncentracijah (100 %), vse dokler koncentracija karboksihemoglobina ne pade pod nevarno raven (približno 5 %). Hiperbarični kisik (začne se pri 3 atmosferah) se odmerja bolnikom z akutno zastrupitvijo z ogljikovim monoksidom ali bolnikom, ki so mu bili izpostavljeni 24 ur ali več. Hiperbarično zdravljenje s kisikom potrebujejo tudi nosečnice in bolniki, ki so izgubili zavest ali trpijo za zvišanimi ravnmi karboksihemoglobina. Normobarični kisik se ne sme uporabljati med večkratnim zdravljenjem s hiperbaričnim kisikom, saj lahko pripomore k toksičnosti. Zdi se verjetno, da je zdravljenje z več ponovitvami z majhnimi odmerki hiperbaričnega kisika učinkovito tudi pri zapoznelem zdravljenju zastrupitve z ogljikovim monoksidom.

- Bolniki z dekompresijsko boleznijo

Priporočljivo je hitro zdravljenje pri 2,8 atmosfere, ki ga je treba ponoviti tudi do desetkrat, če simptomi ne izginejo.

- Bolniki z zračno embolijo

V tem primeru je treba odmerek prilagoditi kliničnemu stanju bolnika in vrednosti plinov v krvi. Ciljne vrednosti so naslednje: PaO_2 > 8 kPa ali 60 mmHg, nasičenost hemoglobina > 90 %.

- Bolniki z osteoradionekrozo

Hiperbarično zdravljenje s kisikom pri poškodbah zaradi sevanja ponavadi poteka vsakodnevno od 90 do 120 minut pri 2,0 do 2,5 atmosfere in traja 40 dni.

- Bolniki s klostridijsko mionekrozo

Prvih 24 ur je priporočljivo 90-minutno zdravljenje pri 3,0 atmosferah, naslednje štiri ali pet dni pa zdravljenje dvakrat dnevno, dokler se klinično stanje ne izboljša.

Način uporabe

Normobarično zdravljenje s kisikom

Bolnik prejme kisik z vdihanim zrakom, pri čemer je najbolje uporabiti temu namenjene naprave (npr. nosni kateter ali obrazno masko), ki kisik dovajajo skupaj z vdihanim zrakom. Plin nato skupaj z odvečnim kisikom zapusti telo z izdihanim zrakom in se pomeša z zrakom v okolici (t. i. »linearni (nepovratni)« dihalni sistem). Pogosto se med anestezijo uporablja posebna oprema s povratnim dihalnim sistemom ali sistemom kroženja, ki bolniku omogoča, da znova vdihne že izdihani zrak (t. i. »povratni« dihalni sistem).

Če bolnik ne more samostojno dihati, ga lahko priključite na dihalni aparat.

Z oksigenatorjem lahko kisik dovedemo neposredno v krvni obtok. Z uporabo naprav za zunajtelesno izmenjavo plinov pospešimo oksigenacijo in dekarboksilacijo brez nevarnosti, povezanih z agresivnimi mehanskimi postopki ventilacije. Oksigenator, ki opravlja funkcijo umetnih pljuč, omogoča izboljšan prenos kisika, zaradi česar je stopnja plinov v krvi znotraj klinično sprejemljivih mejnih vrednosti. Po ponovni vzpostavitvi delovanja pljuč se zunajtelesni pretok krvi in plinov zmanjša in nato povsem prekine. To se lahko na primer zgodi med operacijo srca pri uporabi srčno-pljučnega obvoda in v drugih okoliščinah, ki zahtevajo zunajtelesno kroženje, vključno z akutno dihalno stisko.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Hiperbarično zdravljenje s kisikom zahteva posebej zasnovano tlačno komoro, kjer je mogoče tlak okoliškega zraka zvišati tudi na trikratno vrednost v primerjavi z atmosferskim tlakom. Hiperbarično zdravljenje s kisikom je možno tudi z masko, ki se tesno prilega obrazu z uporabo pokrivala za glavo, ali skozi trahealno intubacijo.

4.3 Kontraindikacije

Normobarično zdravljenje s kisikom

Za uporabo normobaričnega zdravljenja s kisikom ni absolutnih kontraindikacij.

Hiperbarično zdravljenje s kisikom

Edina absolutna kontraindikacija za hiperbarično zdravljenje s kisikom je nezdravljen pnevmotoraks (kolaps pljuč), vključno z restriktivno zdravljenim kolapsom pljuč (brez prsne intubacije).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z odpovedjo dihanja, ki so odvisni od hipoksije kot stimulusa za dihanje, je treba uporabljati nizke 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.

Posebno pozornost zahteva zdravljenje novorojenčkov in predčasno rojenih otrok. V omenjenih primerih je treba uporabiti najnižjo še učinkovito koncentracijo, da dosežemo oksigenacijo, primerno za novorojenčke, nihanja nasičenosti kisika pa je treba preprečiti. Previdnost je potrebna za zmanjšanje tveganja za poškodbe oči, retrolentalno fibroplazijo ali druge možne neželene učinke, vendar še vedno ob doseganju ustrezne oksigenacije, ki je primerna za novorojenčke, in preprečevanju nihanj v nasičenosti kisika.

Tlak kisika v arterijski krvi je treba skrbno spremljati in ga ohranjati pod 13,3 kPa (100 mmHg).

Visoke koncentracije kisika v vdihanem zraku ali plinu lahko povzročijo padec koncentracije in tlaka dušika. V tem primeru pade tudi koncentracija dušika v tkivih in pljučih (alveolih). Če se kisik skozi alveole hitreje absorbira v kri kot se dovaja z dihanjem, lahko to povzroči kolaps alveolov (atelektazo). To lahko ovira oksigenacijo arterijske krvi, saj kljub oskrbi ni izmenjave plinov.

Pri bolnikih z zmanjšano občutljivostjo na tlak ogljikovega dioksida v arterijski krvi lahko visoka raven kisika povzroči zastoj ogljikovega dioksida. V izrednih primerih lahko to povzroči narkozo zaradi ogljikovega dioksida.
Hiperbarično zdravljenje s kisikom lahko izvaja samo ustrezno usposobljeno zdravstveno osebje. Kompresijsko in dekompresijsko zdravljenje morata biti skrbno usklajena, da bi zmanjšali tveganje za poškodbe zaradi tlaka (barotravma).
Hiperbarično zdravljenje s kisikom ni priporočljivo za bolnike z naslednjimi stanji:

- kronična obstruktivna pljučna bolezen ali pljučni emfizem,
- okužbe zgornjih dihal,
- nedavna operacija srednjega ušesa,
- nedavna operacija prsnega koša,
- močno povišana telesna temperatura,
- huda epilepsija.

Pri bolnikih s klavstrofobijo je potrebna previdnost.
Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih, ki so bili kadarkoli operirani na prsnem košu ali so imeli epileptični napad.

Pri bolnikih, ki že imajo bolezni srca (zlasti srčno popuščanje, ishemično bolezen srca, akutni miokardni infarkt ali kronično postrevaskularizacijo), je v primeru hiperoksije potrebna previdnost, saj obstaja možnost, da se bolnikovo stanje poslabša.

Pri bolnikih, ki so jim kolaps pljuč zdravili s prsno intubacijo, in/ali bolnikih, ki so že imeli kolaps pljuč, mora biti uporaba ocenjena za vsakega bolnika posebej glede na tveganja za ponovitev kolapsa pljuč. Pri bolnikih, ki so jim kolaps pljuč zdravili s prsno intubacijo, je zdravljenje s hiperbaričnim kisikom priporočljivo izvajati v okoliščinah, kjer obstaja možnost takojšnje pomoči, npr. v bolnišnici. Pri bolnikih, ki so imeli operacijo prsnega koša ali epileptične napade, je potrebna previdnost.

Pljučna toksičnost, povezana z zdravili, kot so bleomicin, amiodaron, nitrofurantoin in podobni antibiotiki, se lahko poslabša z vdihavanjem višje koncentracije kisika (glejte tudi poglavje 4.5 v tem dokumentu).
Ob vsakršni uporabi kisika je treba upoštevati povečano tveganje za spontani vžig. Tveganje je povečano pri postopkih, ki vključujejo diatermijo, defibrilacijo/zdravljenje z elektrokonverzijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pljučna toksičnost, povezana z zdravili, kot so bleomicin, amiodaron, nitrofurantoin in podobni antibiotiki, se lahko poslabša z vdihavanjem višje koncentracije kisika.
Poročajo o medsebojnem delovanju z amiodaronom. Ponovitev pljučne poškodbe zaradi bleomicina ali aktinomicina je lahko smrtno nevarna.
Pri bolnikih, ki so se zdravili za poškodbami pljuč, ki so jih povzročili kisikovi radikali, lahko zdravljenje s kisikom povzroči dodatno škodo, na primer pri zdravljenju zastrupitve s parakvatom.
Kisik lahko poslabša respiratorno depresijo, ki jo je povzročil alkohol.
Zdravila, ki so znana po tem, da povzročajo neželene učinke, so: adriamicin, menadion, promazin, klorpromazin, tioridazin in klorokin. Neželeni učinki so izraziti v tkivih z visokimi ravnmi kisika, zlasti v pljučih.
Kortikosteroidi, simpatikomimetiki ali rentgenski žarki lahko okrepijo toksičnost kisika. Hipertiroza ali pomanjkanje vitamina C, vitamina E ali glutationa lahko doseže enak učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

<u>Ženske v rodni dobi</u>
Če ne moremo izključiti nosečnosti, lahko hiperbarični kisik uporabljamo samo, če je to nujno potrebno (za nadaljnje informacije si oglejte razdelek o nosečnosti).

Nosečnost
Manjše število podatkov na podlagi dokumentiranih izkušenj o uporabi (hiperbaričnega) zdravljenja s kisikom pri nosečnicah ne kaže na njegovo malformacijsko ali feto/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 visokih koncentracijah (glejte razdelek 5.3). Nizke koncentracije normobaričnega kisika lahko med nosečnostjo po potrebi varno odmerjate. Visoke 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
Medicinski kisik se lahko uporablja med dojenjem brez tveganj za otroka.

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Kisik nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Redki (≥1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)
Bolezni živčevja			Hiperbarično zdravljenje s kisikom: tesnoba, zmedenost, izguba zavesti, neopredeljena epilepsija, toksičnost osrednjega živčnega sistema, vključno z navzeo, omotico, krči, pljučno toksičnostjo in reverzibilnimi spremembami vida.
Očesne bolezni		Retrolentalna fibroplazija pri novorojenčkih, ki so izpostavljeni visokim koncentracijam kisika.	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Hiperbarično zdravljenje s kisikom: občutek pritiska v srednjem ušesu, počen ušesni bobnič.		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Atelektaza, plevritis.		Sindrom oteženega dihanja

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 kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na naslov:
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. Nizek tlak (od 0,5 do 2,0 bara) bo verjetneje prej povzročil nastanek pljučne toksičnosti kot toksičnosti osrednjega živčevja. Pri visokem tlaku pa velja ravno obratno (hiperbarično zdravljenje s kisikom).
Simptomi pljučne toksičnosti so hipoventilacija, kašelj in bolečine v prsnem košu.
Simptomi toksičnosti osrednjega živčevja vključujejo slabost, omotico, tesnobo in zmedenost, mišične krče, izgubo zavesti in epileptične napade.
Primere čezmernih odmerkov je treba zdraviti z znižanjem koncentracije vdihanega kisika. Poleg tega je treba pri zdravljenju ohranjati bolnikove osnovne fiziološke funkcije (na primer podpora dihanju v primeru respiratorne depresije).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: medicinski plini, oznaka ATC: V03AN01.
Kisik je izrednega pomena za žive organizme in vsa tkiva morajo biti ves čas oksigenirana, da lahko celice proizvajajo energijo. Kisik v vdihanem zraku vstopi v pljuča, kjer se razprši po alveolarnih stenah in krvnih kapilarah ter vstopi v krvni obtok (večinoma vezan na hemoglobin), ki ga razporedi po vsem telesu. Gre za običajen fiziološki proces, ki je ključnega pomena za preživetje telesa.
Dajanje dodatnega kisika hipoksičnim bolnikom izboljša oskrbo telesnih tkiv s kisikom.

Kisik pod tlakom (hiperbarično zdravljenje s kisikom) pomaga občutno povečati količino kisika, ki se lahko absorbira v kri (vključno s tistim, ki ni vezan na hemoglobin), in posledično izboljša tudi oskrbo telesnih tkiv s kisikom.
Visokotlačna hiperbarična oksigenacija pri zdravljenju plinske/zračne embolije zmanjša volumen plinskih mehurčkov. Posledično se lahko plin učinkoviteje absorbira iz mehurčkov v kri in nato zapusti pljuča v izdihanem zraku.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Vdihan kisik se absorbira glede na razliko v tlaku med alveolarnimi plini in kapilarno krvjo, ki gre skozi alveole.
Kisik (večinoma vezan na hemoglobin) se s krvnim obtokom prenaša do vseh telesnih tkiv. Samo zelo majhna količina kisika v krvi se prosto raztopi v plazmo.
Kisik je ključna sestavina pri proizvodnji energije pri vmesnemu celičnemu metabolizmu – proizvodnji aerobnih molekul ATP v mitohondriju. Pri tem procesu skoraj ves kisik, ki ga absorbira telo, izdihamo kot ogljikov dioksid.

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 med brejostjo miši, podgan, hrčkov in zajcev je bilo fetotoksično in teratogeno. Drugi poskusi na živalih so pokazali, da nizka 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 razdelkih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Medicinski kisik je močno oksidativen in lahko povzroči močno gorenje določenih snovi, vključno z nekaterimi materiali, ki drugače na zraku sploh ne bi goreli. Medicinski kisik je zelo nevaren v prisotnosti olj, masti, katranastih snovi in številnih umetnih mas zaradi nevarnosti spontanega vžiga ob prisotnosti medicinskega kisika v sorazmerno visokih koncentracijah.

6.3 Rok uporabnosti

Medicinski kisik v plinastem stanju lahko hranite do 5 let po datumu, odtisnjenem na jeklenki.
Tekoči medicinski kisik lahko hranite do 6 mesecev po datumu, odtisnjenem na kriogenski posodi/cisterni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Medicinski kisik v plinastem stanju

- Jeklenke je treba hraniti pri temperaturi od –20 do +65 °C.
- Jeklenke je treba shraniti v navpičnem položaju, razen tistih, ki imajo izbočeno dno; te je treba hraniti v vodoravnem položaju ali primernem zaboju.
- Jeklenke je treba zavarovati pred padci ali mehanskimi udarci, na primer s pritrditvijo ali hrambo v zaboju.
- Jeklenke je treba hraniti v dobro prezračevanem prostoru, ki se uporablja izključno za shranjevanje medicinskih plinov. Takšno skladišče ne sme vsebovati vnetljivih snovi.
- Jeklenke, ki vsebujejo kakšen drug plin ali plin, ki ima drugačno kemijsko sestavo, je treba hraniti ločeno.
- Polne in prazne jeklenke je treba hraniti ločeno.
- Jeklenke je treba hraniti ločeno od virov toplote. Ob tveganju za nastanek požara posodo prestavite na varno mesto.
- Jeklenke je treba hraniti pokrite in zaščitene pred vremenskimi vplivi.
- Po uporabi zaprite ventile jeklenk.
- Ko se jeklenka izprazni, jo vrnite dobavitelju.
- V skladiščih morajo biti na vidnem mestu postavljena opozorila, ki prepovedujejo kajenje in nezaščitena svetilna telesa.
- Reševalne službe naj bodo seznanjene z mestom skladiščenja jeklenk.

Medicinski kisik v tekočem stanju
Posodo/cisterno hranite v dobro prezračevanem prostoru pri temperaturi med –20 in +50 °C.

Hranite ločeno od vnetljivih in gorljivih snovi ter virov toplote ali odprtega ognja. Ob tveganju za nastanek požara posodo prestavite na varno mesto.
Kajenje v bližini posode/cisterne je prepovedano.
Prevoz mora biti izveden skladno z mednarodnimi predpisi za prevoz nevarnih snovi.
Preprečite stik z oljem, mastjo ali ogljikovodiki.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Medicinski kisik v plinastem stanju
Medicinski kisik v plinastem stanju je shranjen v plinskih jeklenkah pri tlaku 150, 200 ali 300 barov in temperaturi 15 °C. Jeklenke so izdelane iz jekla ali aluminija. Ventili so iz medenine, jekla ali aluminija.

Ovojnina	**Razpoložljive velikosti (l)***
Aluminijasta jeklenka z ventilom z vgrajenim tlačnim regulatorjem	1, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 47, 50
Jeklena jeklenka z ventilom z vgrajenim tlačnim regulatorjem	1, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 47, 50
Aluminijasta jeklenka s klasičnim ali stopenjskim (step down) ventilom	1, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 47, 50
Jeklena jeklenka s klasičnim ali stopenjskim (step down) ventilom	1, 2, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 47, 50
Paketi jeklenih jeklenk s klasičnim ali stopenjskim (step down) ventilom	4 × 50, 8 × 50, 12 × 50, 16 × 50, 20 × 50
Paketi aluminijastih jeklenk s klasičnim ali stopenjskim (step down) ventilom	4 × 50, 8 × 50, 12 × 50, 16 × 50, 20 × 50

*Velikosti 7l, 40l in 47l so na voljo samo za polnitve plinskih jeklenk pri tlaku 150 barov.

Vrsta ventila	**Izhodni tlak**	**Opombe**
Ventil z vgrajenim tlačnim regulatorjem	4 bari (pri izhodnem priključku)	
Klasični ventil	150, 200 ali 300 barov (pri polni jeklenki)	Uporabljajte samo skupaj s primerno napravo za zniževanje tlaka.
Stopenjski (step down) ventil	60-70 barov	Samo za polnitve plinskih jeklenk pri tlaku 300 barov. Uporabljajte samo skupaj s primerno napravo za zniževanje tlaka.

Jeklenke so skladne z zahtevami Direktive 1999/36/ES.
Barvno označevanje skladno s standardom EN 1089-3: belo telo in bel vrat.
Skladnost ventilov z zahtevami standarda EN ISO 10297.
Klasični ventili in stopenjski (step down) ventili so skladni s standardi NEN 3268 (NL), DIN 477 (DE), BS 341-3 (UK), NBN 226 (BE), EN ISO 407, ISO 5145.
Ventili z vgrajenim tlačnim regulatorjem so skladni tudi s standardom EN ISO 10524-3.

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.

Prostornina v litrih (x)	*1*	*2*	*5*	*7*	*10*	*20*	*30*	*40*	*47*	*50*
Prostornina v kg (y)	*0,217*	*0,434*	*1,086*	*1,52*	*2,17*	*4,34*	*6,51*	*8,69*	*10,21*	*10,86*

Količina kisika v m³ (z)	0,160	0,321	0,80	1,12	1,60	3,21	4,81	6,41	7,53	8,02

Prostornina v litrih (x)	*4x50*	*8x50*	*12x50*	*16x50*	*20x50*
Prostornina v kg (y)	*43,4*	*86.8*	*130*	*174*	*217*
Količina kisika v m³ (z)	32,1	64,1	96,2	128,2	160,3

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 200 barov.

Prostornina v litrih (x)	*1*	*2*	*5*	*10*	*20*	*30*
Prostornina v kg (y)	*0,288*	*0,577*	*1,44*	*2,88*	*5,77*	*8,65*
Količina kisika v m³ (z)	0,212	0,425	1,125	2,12	4,33	6,37

Prostornina v litrih (x)	*50*	*4 x 50*	*8 x 50*	*12 x 50*	*16 x 50*	*20 x 50*
Prostornina v kg (y)	*14,4*	*57,7*	*115*	*173*	*231*	*288*
Količina kisika v m³ (z)	10,61	42,5	85,0	127,5	170,0	212,0

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 300 barov.

Prostornina v litrih (x)	*1*	*2*	*5*	*10*	*20*	*30*
Prostornina v kg (y)	*0,413*	*0,826*	*2,06*	*4,13*	*8,26*	*12,4*
Količina kisika v m³ (z)	0,308	0,616	1,54	3,08	6,16	9,24

Prostornina v litrih (x)	*50*	*4 × 50*	*8 × 50*	*12 × 50*	*16 × 50*	*20 × 50*
Prostornina v kg (y)	*20,6*	*82,6*	*165*	*248*	*330*	*413*
Količina kisika v m³ (z)	15,4	61,6	123	185	246	308

Na trgu morda ni vseh velikosti jeklenk.

Medicinski kisik v tekočem stanju

Medicinski kisik v tekočem stanju je shranjen v mobilnih kriogenskih posodah. Mobilne kriogenske posode sestavljata zunanja in notranja posoda iz nerjavnega jekla z vmesno vakuumsko izolacijsko plastjo in ločenima priključkoma za dovod in odvod. Ventili so izdelani iz medenine, nerjavnega jekla

in/ali brona ter so posebej zasnovani za delovanje pri nizkih temperaturah.
Te kriogenske posode vsebujejo kisik v tekočem stanju pri zelo nizki temperaturi.
Prostornina kriogenskih posod se giblje med 10 in 1.100 litri.
En liter tekočega kisika zagotavlja 853 litrov plinastega kisika pri temperaturi 15 °C in tlaku 1 bar.

Prostornina posode v litrih	**Prostornina za tekoči kisik v litrih**	**Ustrezna količina plinastega kisika v m³ pri 15 °C in 1 bar**
10	10	8,53
do		
1.100	1.100	938,3

Na trgu morda ni vseh velikosti posod.

Medicinski kisik v tekočem stanju
Medicinski kisik v tekočem stanju je shranjen v mobilnih kriogenskih cisternah in stacionarnih kriogenskih posodah.
Mobilno kriogensko cisterno sestavljata zunanje in notranje ohišje iz nerjavnega jekla. Ventili so izdelani iz medenine, nerjavnega jekla in/ali brona ter so posebej zasnovani za delovanje pri nizkih temperaturah.
Te cisterne vsebujejo kisik v tekočem stanju pri zelo nizki temperaturi.
Prostornina cisterne se giblje med 9.000 in 26.000 litri.
En liter tekočega kisika zagotavlja 853 litrov plinastega kisika pri temperaturi 15 °C in tlaku 1 bar.

Prostornina cisterne v litrih	**Prostornina za tekoči kisik v litrih**	**Ustrezna količina plinastega kisika v m³ pri 15 °C in 1 bar**
9.000	9.000	7.677
do		
26.000	26.000	22.178

Na trgu morda ni vseh velikosti cistern.

Stacionarne kriogenske posode so posebni jekleni rezervoarji z dvojno steno in vmesnim visokim vakuumom. Ventili so izdelani iz medenine, nerjavnega jekla in/ali brona ter so posebej zasnovani za delovanje pri nizkih temperaturah.
Te posode vsebujejo kisik v tekočem stanju pri zelo nizki temperaturi.
Prostornina posode lahko znaša do 50.000 litrov.
En liter tekočega kisika zagotavlja 853 litrov plinastega kisika pri temperaturi 15 °C in tlaku 1 bar.

Prostornina posode v litrih	**Prostornina za tekoči kisik v litrih**	**Ustrezna količina plinastega kisika v m³ pri 15 °C in 1 bar**
Do 50.000 litrov	50.000 litrov	42.650

Na trgu morda ni vseh velikosti posod.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Medicinski kisik v plinastem stanju
Priprava pred uporabo
Upoštevajte navodila dobavitelja, zlasti:
- Če so na plinski jeklenki vidne poškodbe, če obstaja sum poškodbe ali če je bila jeklenka izpostavljena ekstremnim temperaturam, uporaba jeklenke ni dovoljena.
- Preprečite kakršenkoli stik z oljem, mastjo ali ogljikovodiki.
- Pred uporabo z ventila odstranite varnostni pečat..
- Uporabljate lahko samo opremo, ki je primerna za uporabo z določeno plinsko jeklenko in določenim plinom.
- Preverite, ali sta hitri priključek in regulator čista ter ali so priključki v dobrem stanju.

- Ventil jeklenke odpirajte počasi – vsaj pol obrata.
- Pri odpiranju in zapiranju ventila jeklenke ne uporabljajte klešč ali kakšnega drugega orodja, da ga ne poškodujete.
- Oblike embalaže ne spreminjajte.
- Skladno z navodili, priloženimi regulatorju, preglejte, ali zaznate puščanje. Če odkrijete puščanje pri ventilu ali kjerkoli na opremi, ga ne poskušajte odpraviti sami, razen če gre za menjavo tesnila ali tesnilnega obročka.
- V primeru puščanja zaprite ventil in odklopite regulator. Če jeklenka še naprej pušča, jo izpraznite na prostem. Okvarjene jeklenke označite, hranite v prostoru z izdelki, namenjenimi reklamacijam, in jih vrnite dobavitelju.
- Za jeklenke z ventilom z vgrajenim tlačnim regulatorjem ni treba uporabiti ločenega tlačnega regulatorja. Ventil z vgrajenim tlačnim regulatorjem 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.

Uporaba jeklenke
- Prenos plina pod tlakom je prepovedan.
- V sobah, kjer poteka zdravljenje z medicinskim kisikom, sta kajenje in uporaba odprtega ognja strogo prepovedana.
- Med uporabo mora biti jeklenka pritrjena z ustrezno podporo.
- Kadar tlak v jeklenki pade na vrednost, pri kateri je kazalnik na ventilu znotraj rumenega območja, je priporočljivo zamenjati jeklenko.
- Kadar v jeklenki ostane majhna količina plina, je treba ventil jeklenke zapreti. Pomembno je, da v jeklenki ostane nekaj tlaka, sicer lahko vanjo vdrejo nečistoče.
- Ventili praznih plinskih jeklenk morajo biti zaprti.
- Po uporabi je treba ventil tesno zapreti z roko. Prav tako izpustite tlak pri regulatorju ali priključku.

<u>Medicinski kisik v tekočem stanju</u>

Mobilna kriogenska posoda

Splošno

Medicinski plini se lahko uporabljajo samo za zdravljenje.
Plini različnih vrst in kakovosti morajo biti ločeni med seboj.
Polne in prazne posode je treba shranjevati ločeno.
Nikoli ne uporabljajte masti, olj ali podobnih maziv za mazanje navojev vijakov, ki so se zataknili ali ki jih je težko priključiti.
Ventile in druge dele upravljajte s čistimi in nemastnimi (npr. zaradi kreme za roke ipd.) rokami.
Uporabljajte samo standardno opremo, ki je namenjena medicinskemu kisiku.

Priprava na uporabo

Uporabljajte samo tiste naprave za odmerjanje, ki so namenjene medicinskemu kisiku.
Preverite, ali je samodejna naprava za priključitev in odmerjanje čista ter ali so tesnila v primernem stanju za uporabo. Pri regulatorjih tlaka/pretoka, ki so namenjeni ročni priključitvi, nikoli ne uporabljajte orodja, saj lahko poškodujete spojke.
Ventil odpirajte počasi – vsaj pol obrata.
Skladno z navodili, priloženimi regulatorju, preglejte, ali zaznate puščanje.
V primeru puščanja zaprite ventil in odklopite regulator. Okvarjene posode označite, hranite v ločenem prostoru in jih vrnite dobavitelju.

Uporaba

V sobah, kjer poteka zdravljenje z medicinskim kisikom, sta kajenje in uporaba odprtega ognja strogo prepovedana.
Napravo zaprite v primeru ognja ali če ni v uporabi.
Izdelek v primeru požara odnesite na varno.

Velike posode lahko prevažate samo s temu namenjenimi vozili.
Dobro preglejte priključene naprave in poskrbite, da se na mestu priključitve po nesreči ne zrahljajo.
Ko je posoda prazna, začne tlak upadati. Ko ste izpustili tlak, zaprite izhodni ventil in odstranite vse priključke.

Mobilna kriogenska cisterna in stacionarna kriogenska posoda
S temi posodami lahko rokuje samo dobavitelj plinov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

SOL S.p.A.
via Borgazzi 27
20900 Monza
Italija

8. ŠTEVILKA(-E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00981/001-114

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.07.2013
Datum zadnjega podaljšanja: 02.09.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 10. 2016