

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Medicinski kisik SOL Croatia, medicinski plin, kriogeni

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kisik (O₂), najmanje 99,5% V/V

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, kriogeni

Kisik je plin bez boje, mirisa i okusa.

U tekućem stanju je plavičaste boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Medicinski kisik SOL Croatia, medicinski plin, kriogeni nalazi se u fizikalnom obliku koji nije primjeren za primjenu. Medicinski plin se primjenjuje nakon pretvaranja u plinovito stanje u dolje navedenim indikacijama.

Liječenje kisikom, normobarično:

- Liječenje ili sprječavanje akutne ili kronične hipoksije
- Liječenje cluster glavobolje

Liječenje kisikom, hiperbarično:

- Liječenje teškog trovanja ugljičnim monoksidom. (U slučaju trovanja ugljičnim monoksidom, hiperbarično liječenje kisikom smatra se esencijalnim kod bolesnika koji su izgubili svijest, koji imaju neurološke simptome, srčanožilno zatajenje ili tešku acidozu, te kod trudnica (u navedenim indikacijama liječenje se primjenjuje neovisno o koncentraciji karboksihemoglobina).)
- Liječenje dekompresijske bolesti i zračne/plinske embolije različitog porijekla
- Dodatno liječenje u slučaju osteoradionekroze
- Dodatno liječenje u slučaju plinske gangrene (nekroze mišića uzrokovane infekcijom bakterijama roda *Clostridium*).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Koncentraciju, brzinu protoka i trajanje liječenja odredit će liječnik ovisno o zdravstvenom stanju bolesnika.

Hipoksemija je stanje u kojem je parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (PaO₂) niži od 10 kPa (<70 mmHg). Parcijalni tlak kisika od 8 kPa (55-60 mmHg) rezultira respiratornom insuficijencijom.

Hipoksemija se liječi udisanjem zraka obogaćenog kisikom.

Procjena o uvođenju liječenja kisikom ovisi o stupnju hipoksemije, kao i o individualnom stupnju tolerancije na doze primijenjenog kisika.

Cilj prevencije i liječenja kisikom je održavanje $\text{PaO}_2 > 7,96 \text{ kPa}$ (60 mmHg) ili saturacija arterijske krvi kisikom ($\text{SpO}_2 \geq 90\%$).

Ukoliko se kisik primjenjuje u smjesi s drugim plinom, tada udio kisika u udahnutom zraku (FiO_2) mora biti najmanje 21%.

Liječenje kisikom pri normalnom tlaku (normobarično liječenje kisikom)

Prilikom liječenja kisikom potreban je oprez. Doziranje je potrebno prilagoditi potrebama bolesnika. Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi treba održavati iznad 8,0 kPa (ili 60 mmHg), a saturaciju hemoglobina kisikom $> 90\%$. Neophodno je provoditi standardno praćenje parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) ili puls-oksimetriju (saturaciju arterijske krvi kisikom (SpO_2)) i praćenje kliničkih znakova. Cilj je koristiti najmanju djelotvornu koncentraciju kisika u udahnutom zraku kojom će se održati PaO_2 od 8 kPa (60 mmHg)/ $\text{SpO}_2 > 90\%$. Više koncentracije kisika potrebno je davati kroz najkraće potrebno vrijeme praćeno uz plinsku analizu krvi.

Sigurno liječenje kisikom moguće je provoditi pri slijedećim koncentracijama kroz navedeno vrijeme:

do 100% kisika	manje od 6 sati
60-70 % kisika	tijekom 24 sata
40-50% kisika	tijekom iduća 24 sata.

Kisik je potencijalno toksičan u liječenju dužem od 2 dana pri koncentraciji preko 40%.

Ove preporuke ne odnose se na novorođenčad jer se u njih retrolentalna fibroplazija pojavljuje već pri znatno nižim FiO_2 . U ovih bolesnika potrebno je odrediti najnižu djelotvornu koncentraciju kisika kojom se postiže odgovarajuća oksigenacija krvi, uzimajući u obzir povećani afinitet hemoglobina prema kisiku u novorođenčadi do 6 mjeseci starosti.

- Bolesnici koji samostalno dišu:

Djelotvorna koncentracija kisika iznosi najmanje 24%. Obično se primjenjuje najmanje 30% kisika kako bi se postigla terapijska oksigenacija unutar granica sigurnosti.

Liječenje s većim koncentracijama kisika ($> 60\%$) provodi se kroz kraće vrijeme te je indicirano u slučajevima teškog napada astme, plućne tromboembolije, upale pluća, alveolarne fibroze, i sl.

Niske koncentracije kisika su indicirane za liječenje bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom uzrokovanom kroničnom opstrukcijom dišnih putova ili drugim uzrokom. Koncentracija kisika ne smije biti veća od 28%, kod nekih bolesnika čak ne veća od 24%.

Moguće je davanje i viših koncentracija kisika (i do 100%) mada većina opreme teško omogućava koncentraciju $> 60\%$ (u djece 80%).

Doziranje je potrebno prilagoditi individualnim potrebama bolesnika uz pomoć protoka plina od 1 do 10 l/min.

- Bolesnici s kroničnom respiratornom insuficijencijom:

Kisik je potrebno davati s protokom od 0,5 do 2 l/min, ovisno o vrijednostima plinske analize arterijske krvi. Djelotvorna koncentracija kisika se postiže sa 28%, a ponekad i sa 24% kisika u bolesnika koji boluju od kronične respiratorne insuficijencije kojima je hipoksija podražaj za disanje.

- Kronična respiratorna insuficijencija uzrokovana kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) ili drugim stanjima:

Liječenje je potrebno prilagoditi vrijednostima dobivenim plinskom analizom arterijske krvi. Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) mora biti $> 60 \text{ mmHg}$ (7,96 kPa) i saturacija arterijske krvi kisikom ($\text{SpO}_2 \geq 90\%$).

Najčešće se primjenjuje protok od 1 do 3 l/min tijekom 15 do 24 sata na dan, pokrivajući period paradoksalnog spavanja (REM faza spavanja), kao najosjetljivijeg perioda na hipoksemiju. Tijekom stabilnog perioda bolesti potrebno je provoditi kontrolu CO_2 svakih 10 do 14 dana budući da koncentracije CO_2 mogu porasti tijekom primjene kisika (hiperkapnija).

- Bolesnici sa akutnom respiratornom insuficijencijom

Kisik se mora primijeniti s protokom od 0,5 do 15 l/min. Protok je potrebno prilagoditi s obzirom na vrijednosti plinske analize arterijske krvi. U hitnim slučajevima, potrebno je primijeniti relativno visoke doze (do 60 l/min) kod bolesnika s teškim respiratornim poteškoćama.

- Bolesnici na mehaničkoj ventilaciji

Ukoliko se kisik miješa s drugim plinovima, udio kisika (FiO_2) u udahnutoj mješavini plinova ne smije pasti ispod 21%. U praksi, 30% kisika se obično uzima za donju granicu. Ukoliko je potrebno, udio kisika u udahnutom zraku može se povećati i do 100%.

- Novorođenčad

U novorođenčadi koncentracije kisika do 100% mogu se primjenjivati samo u iznimnim situacijama i uz strogi nadzor. Potrebno je odrediti najnižu djelotvornu koncentraciju kojom se postiže zadovoljavajuća oksigenacija. U pravilu koncentracija kisika u udahnutom zraku ne smije prijeći 40%, s obzirom na opasnost od oštećenja oka (retinopatija) ili od kolapsa pluća. Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi potrebno je strogo nadzirati kako bi se zadržao ispod 13,3 kPa (100 mmHg). Potrebno je izbjegavati promjene u saturaciji kisikom. Sprečavanjem potencijalnih promjena u saturaciji krvi kisikom može se smanjiti opasnost od oštećenja oka (vidjeti dio 4.4.).

- Cluster glavobolje

Pri liječenju cluster glavobolje koristi se 100% kisik uz protok od 7 l/min tijekom 15 minuta, uz pomoć maske za lice. Liječenje je potrebno započeti u najranijoj fazi napada glavobolje.

Liječenje kisikom pri povišenom tlaku (hiperbarično liječenje kisikom, engl. *hyperbaric oxygen therapy*, HBOT)

Doziranje i tlak potrebno je uvijek prilagoditi kliničkom stanju bolesnika. Liječenje smije započeti samo nakon preporuke liječnika. Unatoč tome, navedene su neke preporuke sukladne trenutnim spoznajama o liječenju kisikom.

Hiperbarično liječenje kisikom provodi se pri tlaku većem od 1 atmosfere (1,013 bar; 101 325 Pa) pri tlaku od 1,4 do 3,0 atmosfere (obično između 2 i 3 atmosfere). Liječenje hiperbaričnim kisikom provodi se u barokomori. Hiperbarično liječenje kisikom može se provoditi i uz pomoć maske za cijelo lice sa kapuljačom koja pokriva cijelu glavu i uz pomoć trahealnog tubusa.

Svaki tretman traje od 45 do 300 minuta, ovisno o indikaciji.

Akutno liječenje hiperbaričnim kisikom može se provesti u samo 1 do 2 tretmana, dok se kronično liječenje može sastojati od 30 ili više tretmana. Po potrebi tretman se može ponoviti 2 do 3 puta na dan.

- Trovanje ugljičnim monoksidom:

Nakon trovanja ugljičnim monoksidom kisik je potrebno davati u koncentraciji od 100% što je prije moguće te nastaviti sve dok koncentracija karboksihemoglobina ne padne ispod kritične vrijednosti (oko 5%). Hiperbarični kisik (početni tlak od 3 atmosfere) je indiciran u bolesnika s akutnim trovanjem CO ili kada je izloženost CO trajala dulje od 24 sata. Liječenje kisikom pri povišenom tlaku je opravdano u trudnica, osoba sa gubitkom svijesti i u osoba s visokim vrijednostima karboksihemoglobina. Liječenje normobaričnim kisikom ne smije se provoditi između višekratnih liječenja hiperbaričnim kisikom jer to može doprinijeti toksičnom učinku kisika. Hiperbarični kisik može biti djelotvoran u liječenju kasnih komplikacija trovanja ugljičnim monoksidom, kada se kisik opetovano primjenjuje u nižim dozama.

- Dekompresijska bolest

Preporučuje se što ranije primijeniti liječenje kisikom pri tlaku od 2,8 atmosfera, koje je potrebno ponavljati i do 10 puta ukoliko simptomi ne nestaju.

- Zračna embolija

Doziranje se prilagođava kliničkom stanju bolesnika kao i vrijednostima plinske analize arterijske krvi. Ciljne vrijednosti su: $\text{PaO}_2 > 8 \text{ kPa}$ (60 mmHg), saturacija hemoglobina $> 90\%$.

- Osteoradioneckroza

Kod oštećenja uzrokovanog zračenjem, hiperbarično liječenje kisikom se sastoji od tretmana u trajanju od 90 do 120 minuta pri tlaku od 2,0 – 2,5 atmosfera koji se provode tijekom otprilike 40 dana.

- Plinska gangrena

Preporučuje se 90-minutni tretman pri tlaku od 3,0 atmosfere tijekom prvih 24 sata, te se idućih 4 do 5 dana tretman provodi 2 puta dnevno sve dok ne dođe do kliničkog poboljšanja.

Način primjene

Normobarično liječenje kisikom

Kisik se primjenjuje kroz udahnuti zrak uz pomoć odgovarajuće opreme kao što su nosni kateter ili maska za lice. Višak kisika izlazi kroz izdahnuti zrak te se ne udiše ponovo (*non rebreathing system* – maska bez ponovnog udisanja). Prilikom anestezije, u većini slučajeva koriste se specijalni sustavi koji omogućuju ponovno udisanje izdahnutog zraka (*rebreathing systems* – sustavi za ponovno udisanje). Ukoliko bolesnik ne može samostalno disati potrebno mu je osigurati respirator. Kisik se može injicirati direktno u krvotok uz pomoć tzv. oksigenatora. Uređaji za ekstrakorporalnu izmjenu plinova olakšavaju oksigenaciju i dekarboksilaciju bez štetnih učinaka koje imaju agresivne metode mehaničke ventilacije. Oksigenator, koji ima funkciju umjetnih pluća, omogućava bolji prijenos kisika te tako osigurava klinički prihvatljivu koncentraciju plinova u krvi. Nakon oporavka funkcije pluća postepeno se smanjuje i zaustavlja izvantjelesni krvotok i izmjena plinova. Kardiopulmonarni bypass se provodi tijekom kardiokirurških operacija kao i u drugim slučajevima kao što je akutna respiratorna insuficijencija kada je potreban izvantjelesni krvotok.

Hiperbarično liječenje kisikom

Hiperbarično liječenje kisikom se provodi unutar specijalnih tlačnih komora – barokomora u kojima se može doseći tlak koji je i do 3 puta viši od atmosferskog tlaka. Hiperbarično liječenje kisikom može se provesti i uz pomoć maske za lice sa kapuljačom koja prekriva cijelu glavu ili uz pomoć endotrahealnog tubusa.

4.3. Kontraindikacije

Normobarično liječenje kisikom

Nema apsolutnih kontraindikacija.

Hiperbarično liječenje kisikom

Apsolutna kontraindikacija za hiperbarično liječenje kisikom je neliječeni pneumotoraks, uključujući konzervativno liječeni pneumotoraks (bez torakalnog drena).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kod bolesnika s respiratornim zatajenjem koji ovise o hipoksiji kao poticaju za disanje treba koristiti nisku koncentraciju kisika. U tim je slučajevima potrebno pažljivo praćenje putem mjerenja parcijalnog arterijskog tlaka kisika (PaO_2) ili putem pulsne oksimetrije (zasićenje periferne krvi kisikom (SpO_2)) i kliničke procjene.

Visoke koncentracije kisika treba davati tijekom najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za

postizanje željenog rezultata, a mora se pratiti višestrukim provjeravanjem parcijalnog arterijskog tlaka kisika (PaO_2) ili zasićenja hemoglobina u perifernoj krvi kisikom (SpO_2) i kliničkom procjenom.

Bolesnici u riziku od hiperkapničkog zatajenja disanja

Treba biti posebno oprezan kod bolesnika s niskom osjetljivošću na ugljikov dioksid u arterijskoj krvi ili u riziku od hiperkapničkog zatajenja disanja (s hipoksijom kao poticajem disanja, engl. "hypoxic drive") (npr. bolesnici s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), cističnom fibrozom, patološkom pretilošću, deformacijama prsnog zida, neuromuskularnim poremećajima, predoziranjem depresorima disanja) i kod bolesnika s respiratornom insuficijencijom uzrokovanom lijekovima (opioidi, barbiturati), jer bi kod takvih bolesnika primjena kisika mogla dodatno pogoršati respiratornu insuficijenciju zbog hiperkapnije uzrokovane povišenom razinom ugljikovog dioksida u krvi, čime se neutralizira učinak kisika na receptore. Primjena dodatnog kisika može uzrokovati depresiju disanja i povećati PaCO_2 uz posljedičnu simptomatsku respiratornu acidozu (vidjeti dio 4.8.). Liječenje ovih bolesnika kisikom potrebno je pažljivo titrirati. Ciljno zasićenje kisikom koje se želi postići može biti niže nego kod drugih bolesnika, a kisik bi trebalo primijeniti pri nižoj stopi protoka.

Posebne mjere opreza kod bolesnika s ozljedom pluća uzrokovanom bleomicinom

Pulmonalna toksičnost terapije kisikom u visokoj dozi može potencirati ozljedu pluća, čak i ako se daje nekoliko godina nakon inicijalne ozljede uzrokovane bleomicinom, a ciljana zasićenost kisikom koju treba postići može biti niža nego kod drugih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Pedijatrijska populacija

Zbog veće osjetljivost novorođenčadi na dodatni kisik, treba tražiti najnižu moguću koncentraciju kako bi se postigla odgovarajuća oksigenacija pogodna za novorođenu djecu (vidjeti dio 4.2.). Kod ranije rođene i novorođene djece, povišeni PaO_2 može dovesti do retinopatije prematuriteta (vidjeti dio 4.8.). Preporučuje se, kod djece rođene na termin ili malo prije termina, oživljavanje započeti reanimacijom zrakom umjesto 100%-nim kisikom. Kod prijevremeno rođene djece, optimalna koncentracija kisika i ciljana razina kisika nisu precizno poznati. Dodatni kisik će se tad, prema potrebi, pažljivo pratiti i navoditi pomoću pulsne oksimetrije.

Hiperbarično liječenje kisikom (HBOT)

Terapiju hiperbaričnim kisikom mora primjenjivati kvalificirano osoblje u specijaliziranim centrima sa znanjem i opremom za osiguravanje odgovarajućih mjera opreza za hiperbaričnu primjenu.

Faze kompresije i dekompresije moraju se pažljivo provoditi kako bi se smanjila opasnost od ozljeda izazvanih tlakom (barotrauma).

Tijekom tretmana u HBOT komori može doći do anksioznosti zbog zatvorenog prostora i klaustrofobije. Omjer koristi/rizika za HBOT treba temeljito procijeniti kod bolesnika s klaustrofobijom, teškom anksioznošću i psihozama.

Bolesnici s dijabetesom

HBOT može ometati metabolizam glukoze. Vazokonstriktivni učinci hiperbarične terapije mogu također smanjiti supkutanu apsorpciju inzulina, zbog čega kod bolesnika može doći do hipoglikemije. Prijavljeno je smanjenje glukoze u krvi tijekom HBOT tretmana. Stoga bi kod bolesnika s dijabetesom bilo dobro pratiti glukozu u krvi prije HBOT tretmana.

Respiratorni poremećaji

Zbog dekompresije na kraju hiperbarične terapije raste volumen plina, dok se tlak u komori smanjuje, što može dovesti do parcijalnog pneumotoraksa ili pogoršanja već postojećeg pneumotoraksa. Kod bolesnika s nedreniranim pneumotoraksom dekompresija može dovesti do razvoja tenzijskog pneumotoraksa.

U slučaju pneumotoraksa, pleuralnu šupljinu treba drenirati prije terapije, a može biti potrebno i nastaviti postupak drenaže tijekom HBOT tretmana (vidjeti dio 4.3.).

Štoviše, s obzirom na rizik od ekspanzije plina tijekom dekompresijske faze HBOT tretmana, omjer koristi/rizika HBOT sesije treba temeljito procijeniti kod bolesnika s nedovoljno kontroliranom astmom, plućnim emfizemom, KOPB i nedavnom torakalnom operacijom.

Srčana oboljenja

Omjer koristi/rizika za HBOT treba temeljito procijeniti kod bolesnika sa srčanim oboljenjima. Kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom ili akutnim infarktom miokarda kojima je potrebna HBOT terapija, primjerice u slučaju trovanja s CO, HBOT treba koristiti oprezno zbog vazokonstriktivnog potencijala hiperoksije u koronarnoj cirkulaciji.

Arterijska hipertenzija

HBOT uzrokuje porast sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka. Ovo vrijedi za bolesnike s visokim i niskim tlakom. Sveukupni učinak na krvni tlak je blag. U svakom slučaju treba biti pažljiv s hiperbaričnom terapijom kod bolesnika koji pate od arterijske hipertenzije, a osobito bolesnika na terapiji blokatorima kalcijevih kanala te beta-blokatorima.

Glaukom, odvajanje mrežnice čak i nakon kirurškog liječenja

Funkcija mrežnice je vrlo osjetljiva na fluktuacije koncentracije kisika u hemoglobinu. Nekoliko istodobnih čimbenika, poput povećanog stvaranja ROS-a (reaktivne vrste kisika) i neravnoteže između prooksidativnog i antioksidativnog kapaciteta su se pokazali ključnim čimbenicima u ranoj ozljedi mrežnice, zajedno sa sniženim perfuzijskim tlakom u krvnim žilama oka. Lokalna i privremeno ograničena smetnja perfuzije se pokazala mogućim izvorom problema kod bolesnika s glaukomom. Omjer koristi/rizika za HBOT treba temeljito procijeniti kod bolesnika s glaukomom ili odvajanjem mrežnice, čak i nakon kirurškog liječenja.

Poremećaji povezani s uhom, nosom i grlom

Vezano uz kompresiju/dekompresiju HBOT, oprez i temeljita procjena omjera koristi/rizika za HBOT su nužni kod bolesnika sa sinusitisom, otitisom, kroničnim rinitisom, laringokelom, mastoidnom šupljinom, vestibularnim sindromom, gubitkom sluha i nedavnom operacijom srednjeg uha.

Vezano uz hiperoksiju uzrokovanu HBOT tretmanom, omjer koristi/rizika za HBOT treba temeljito procijeniti za bolesnike sa:

- poviješću napadaja, epilepsijom
- nekontroliranom visokom vrućicom

Opasnost od požara:

Kisik je oksidant koji pospešuje gorenje. Kad god se koristi kisik, treba uzeti u obzir povišen rizik od požara:

- Opasnost od požara u kućnom okruženju: Bolesnike i njegovatelje treba upozoriti na opasnost od požara u nazočnosti drugih izvora zapaljenja (pušenje, plamen, iskre, kuhanje, pećnice, itd.) i/ili visoko zapaljivih tvari, osobito masnih tvari (ulja, masnoća, kreme, pomade, masti, itd.).
- Opasnost od požara u medicinskom okruženju: ovaj se rizik povećava u postupcima koji uključuju dijatermiju, defibrilaciju i terapiju elektrokonverzijom.
- Do požara može doći na otvoru ventila (zagrijavanje od trenja).

Toplinske opekline su se događale povezane sa slučajnim požarima u nazočnosti kisika.

Rukovanje cilindrima:

Njegovatelje i osobe koje rukuju cilindrima s medicinskim kisikom treba upozoriti na potrebu pažljivog rukovanja cilindrima kako bi se spriječilo oštećenje opreme, osobito ventila. Oštećenje opreme može uzrokovati začepljenje izlaza i/ili prikaz netočnih informacija na manometru glede preostalog sadržaja kisika i smanjenog protoka, što dovodi do nedovoljne ili nepostojeće primjene kisika.

Ozeblina povezane s izravnim doticajem sa tekućim kisikom:

Kisik postaje tekućina na oko -183°C . Pri tako niskoj temperaturi, doticaj tekućeg kisika s kožom ili membranama sluznice može uzrokovati ozeblina. Prilikom rukovanja mobilnim kriogenim posudama treba poduzeti posebne sigurnosne mjere opreza: treba nositi prikladnu zaštitnu odjeću (rukavice, naočale, široka odjeća i hlače koje prekrivaju cipele). Ako tekući kisik dođe u doticaj s kožom ili očima, ta područja treba isprati izdašnom količinom hladne vode ili primijeniti hladne komprese; u slučaju takvih ozljeda treba odmah potražiti medicinsku pomoć.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Udisanje visoke koncentracije kisika može pogoršati pulmonalnu toksičnost s lijekovima kao što su bleomicin (čak i ako se kisik daje nekoliko godina nakon početne ozljede pluća uzrokovane bleomicinom), amiodaron, nitrofurantoin te s trovanjem pesticidom parakvat. Osim ako bolesnik ima hipoksemiju, dodatni kisik treba izbjegavati.

Kisik također može pogoršati respiratornu depresiju uzrokovanu alkoholom.

U nazočnosti kisika, dušikov (II) oksid (NO) brzo oksidira u derivate, koji nadražuju bronhijalni epitel i alveolarnokapilarnu membranu. Dušikov dioksid (NO_2) je glavni nastali spoj. Stopa oksidacije je proporcionalna početnim koncentracijama dušikovog oksida i kisika u udisanom zraku, te trajanju kontakta između NO i O_2 .

Postoji opasnost od požara u nazočnosti drugih izvora zapaljenja (pušenje, plamen, pećnice, itd.) i/ili vrlo zapaljivih tvari (ulja, masnoća, kreme, masti, maziva, itd.) (vidjeti dio 4.4.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost nakon primjene kisika pri visokom tlaku i velikim razinama koncentracije (vidjeti dio 5.3.).

Klinički značaj ovog nalaza kod ljudi nije poznat.

Normobarična terapija kisikom

Normobarični kisik (tlak ispod 0,6 atmosfera) smije se primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je nužno, tj. u slučaju vitalnih indikacija, kod žena s kritičnim stanjem hipoksemije.

Hiperbarično liječenje kisikom

Broj dokumentiranih iskustava glede primjene HBOT u trudnica je ograničen, no pokazao je koristi od HBOT za plod u slučaju trovanja trudnice s CO. U drugim situacijama HBOT treba koristiti oprezno u trudnoći jer je utjecaj na plod glede mogućeg porasta oksidativnog stresa od previše kisika nepoznat. Primjenu HBOT tad treba procijeniti za svaku pojedinu bolesnicu, no dopuštena je u slučaju vitalnih indikacija tijekom trudnoće.

Dojenje

Medicinski kisik se može primjenjivati tijekom dojenja bez opasnosti za dojenče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o mogućim učincima liječenja kisikom na mušku ili žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Normobarično liječenje kisikom

Kisik ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Hiperbarično liječenje kisikom

Prijavljeni su poremećaji vida i sluha koji mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nakon HBOT (vidjeti dio 4.8.).

Bolesnici bi trebali izbjegavati voziti i raditi sa strojevima dok svi negativni učinci na pozornost i budnost potpuno nestanu.

4.8 Nuspojave

Različita tkiva pokazuju različitu osjetljivost na hiperoksiju; najosjetljivija su pluća, mozak i oči.

Opis odabranih nuspojava

Respiratorne nuspojave

- Pri atmosferskom tlaku, prvi se znakovi (traheobronhitis, bolovi ispod prsnog koša i suhi kašalj) pojavljuju već nakon 4 sata izloženosti 95%-nom kisiku. Vitalni kapacitet potaknut redukcijom se može dogoditi unutar 8 do 12 sati izloženosti 100%-nom kisiku, no ozbiljne ozljede zahtijevaju puno dulju izloženost. Intersticijski edem se može vidjeti nakon 18 sati izloženosti 100%-nom kisiku, a može dovesti do pulmonalne fibroze. Respiratorni učinci prijavljeni za HBOT su općenito slični onima koji se pojavljuju tijekom liječenja normobaričnim kisikom, no vrijeme do pojave simptoma je kraće.
- Visoke koncentracije kisika u udahnutom zraku/plinu uzrokovat će pad koncentracije/tlaka dušika. To uzrokuje pad koncentracije dušika u tkivima i plućima (alveolama). Ako se kisik uzima iz alveola u krv brže nego se dovodi u odjeljak za udisanje plina, može doći do kolapsa alveola (razvoj atelektaze). Razvoj atelektatskih odjeljaka u plućima dovodi do rizika slabije zasićenosti kisikom u arterijskoj krvi, unatoč dobroj perfuziji, zbog nedostatka izmjene plina u atelektatskim odjeljcima pluća. Omjer ventilacije/perfuzije se pogoršava, što uzrokuje intrapulmonalne šantove.
- Može doći do promjena modaliteta kontrole ventilacije kod bolesnika s dugotrajnim oboljenjima povezanim s kroničnom hipoksijom i hiperkapnijom. U takvim uvjetima primjena previsoke koncentracije kisika može dovesti do respiratorne depresije, što pojačava hiperkapniju, respiratornu acidozu i, u konačnici, respiratorni arest (vidjeti dio 4.4.). Primjena kisika kod bolesnika s respiratornom depresijom uzrokovanom lijekovima (opioidi, barbiturati) ili bolesnika koji imaju KOPB može dodatno smanjiti ventilaciju jer u ovim uvjetima hiperkapnija ne može stimulirati središnje kemoreceptore, dok hipoksija i dalje može stimulirati periferne kemoreceptore.

Toksičnost za središnji živčani sustav

Toksičnost za središnji živčani sustav se može uočiti u HBOT okruženju. Toksičnost za središnji živčani sustav se može razviti kad bolesnici udišu 100%-ni kisik pri tlaku iznad 2 ATA. Rane manifestacije uključuju zamagljen vid, smanjenje perifernog vida, tinitus, respiratorne smetnje, lokalizirano trzanje mišića, osobito oko očiju, usta i čela. Trajna izloženost može dovesti do vrtoglavice i mučnine, popraćenih promjenom ponašanja (anksioznost, konfuzija, razdražljivost), te u konačnici, generaliziranih konvulzija. Smatra se da su pražnjenja uzrokovana hiperoksijom reverzibilna, što dovodi do rezidualnih neuroloških oštećenja, a nestaju nakon smanjenja parcijalnog tlaka udisanog kisika.

Štetni događaji povezani s HBOT postupkom

- Nuspojave HBOT su barotraume ili posljedice višestruke i ubrzane kompresije/dekompresije. Većina njih nije specifična za korištenje kisika i mogu se pojaviti kod bolesnika liječenih kisikom, kao i kod zdravstvenih radnika koji su izloženi hiperbaričnom okolnom zraku. To su barotraume uha, sinusa i grla, pulmonalne barotraume, ostale barotraume (zubi, itd.).
- Zbog relativno malih dimenzija nekih hiperbaričnih komora, bolesnici mogu razviti anksioznost od zatvorenog prostora, a to nije izravan učinak kisika.

Toksičnost za oči

Progresivna miopija je prijavljena u slučajevima višestrukih hiperbaričnih tretmana. Mehanizam ostaje nepoznat, no preporučuje se povišeni refrakcijski indeks leća. U većini slučajeva je spontano reverzibilan. No rizik od ireverzibilnosti se povećao nakon više od 100 terapija. Po prestanku HBOT liječenja, preokret miopije je bio obično brz tijekom prvih tjedana, a zatim se nastavljao sporije u razdobljima od nekoliko tjedana do jedne godine.

Prag broja razdoblja HBOT tretmana ili njihovog trajanja se ne može procijeniti. Kreće se od 8 do više od 150 tretmana.

Retinopatija prematuriteta: vidjeti ispod.

Pedijatrijska populacija

U prijevremeno rođene djece koja su bila izložena visokim koncentracijama kisika može doći do pojave retinopatije prematuriteta (retrolentalna fibroplazija).

Nuspojave navedene u tablicama u nastavku su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava (SOC) i učestalosti.

Učestalost je definirana sljedećim prikazom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom s padajućom ozbiljnošću.

Nuspojave povezane s liječenjem normobaričnim kisikom

	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i < 1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ i < 1/100)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i < 1/1000)	Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			atelektaza			Plućna toksičnost: - Traheobronhitis (bol ispod prsnog koša, suhi kašalj) - Intersticijski edem - Pulmonalna fibroza Pogoršanje hiperkapnije kod bolesnika s kroničnom hiperkapnijom koja se liječi ekstremno visokim FiO ₂

						• Hipoventilacija • Respiratorna acidoza • Respiratorno zatajenje
Poremećaji oka	Retinopatija prematuriteta					
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene						Suho tkivo sluznice, lokalna iritacija i upala sluznice

Nuspojave povezane s liječenjem hiperbaričnim kisikom

	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥1/1000 i <1/100)	Rijetko (≥1/10 000 i <1/1000)	Vrlo rijetko (<1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Dispneja		Poremećaji dišnog sustava
Poremećaji živčanog sustava		Napadaji				
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva						Lokalizirano trzanje mišića
Poremećaji uha i labirinta	Bol u uhu		Perforacija bubnjića (membrane timpani)			Omaglica, oštećenje sluha, akutni teški <i>otitis media</i> , tinitus
Poremećaji probavnog sustava						Mučnina
Psihijatrijski poremećaji						Neuobičajeno ponašanje
Poremećaji oka	Progresivna miopija					Smanjen periferni vid, zamagljen vid, katarakt
Ozljeđe, trovanja i reakcije na mjestu primjene	Barotrauma (paranasalni sinusi, uho, pluća, zubi, itd.)					
Poremećaji metabolizma i prehrane				Hipoglikemija u dijabetičara		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojave lijeka putem nacionalnog sustava za prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Toksični učinci kisika ovisni su o tlaku udahnutog kisika i trajanju izloženosti. Simptomi trovanja kisikom su simptomi hiperoksije.

Simptomi pulmonalne toksičnosti uključuju traheobronhitis (bol ispod prsnog koša, suhi kašalj), intersticijski edem i pulmonalnu fibrozu.

Simptomi toksičnosti za središnji živčani sustav uz HBOT uključuju tinitis, poremećaje sluha i vida te lokalizirane grčeve, osobito očiju, usta i čela. Dugotrajna izloženost može uzrokovati omaglicu i mučninu, popraćene promjenama osobnosti (anksioznost, konfuzija, razdražljivost), te gubitak svijesti i generalizirane konvulzije na kraju.

Toksičnost za oči uz HBOT uključuje zamagljen vid i smanjen periferni vid.

Pedijatrijska populacija

Toksičnost u novorođenčadi: u prijevremeno rođene djece izložene visokim koncentracijama kisika može doći do pojave retinopatije prematuriteta.

Bolesnici u riziku od hiperkapničkog zatajenja disanja

Primjena dodatnog kisika može uzrokovati respiratornu depresiju i povećanje PaCO_2 s posljedičnom simptomatskom respiratornom acidozom.

U slučaju trovanja kisikom zbog hiperoksije terapiju kisikom treba smanjiti ili, ako je moguće, prekinuti i započeti liječenje simptoma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali terapijski pripravci; medicinski plinovi, ATK oznaka: V03AN01

Kisik je od životnog značaja za sve žive organizme. Sva tkiva moraju biti opskrbljena kisikom kako bi stanice mogle proizvoditi energiju. Kisik se unosi u tijelo udisanjem, preko alveolarnih stijenki difundira u okolne kapilare te tako ulazi u krvotok (većim dijelom vezan za hemoglobin) i transportira se po cijelom tijelu.

Dodatni kisik se dovodi u organizam u slučaju hipoksije kako bi se povećala opskrba stanica kisikom.

Davanje kisika pri povišenom tlaku (hiperbarično liječenje kisikom) omogućava bolju apsorpciju kisika u krvotok (uključujući i dio kisika koji nije vezan za hemoglobin) te tako povećava opskrbu tjelesnih tkiva kisikom. U liječenju plinske/zračne embolije davanje kisika pri povišenom tlaku smanjit će volumen plinskih mjehurića. Smanjenjem volumena plin iz mjehurića će se lakše apsorbirati u krv i napustiti tijelo kroz izdahnuti zrak.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Izmjena kisika između atmosfere i organizma odvija se u plućima, na nivou alveokapilarne membrane plućnih alveola uz pomoć pasivne difuzije (razlika u parcijalnom tlaku kisika u alveolarnom zraku i arterijskoj krvi). Eritrociti, tj. oksihemoglobin, je glavni prijenosnik kisika u krvi. Otopljeni kisik može se naći u plazmi u malim količinama (fiziološki do 3% ukupnog kisika u arterijskoj krvi).

Kisik je neophodan u staničnom metabolizmu nastajanja energije (sinteza ATP-a u mitohondijima kroz stanično disanje). Nakon tih reakcija sav apsorbirani kisik je metaboliziran i eliminiran u obliku CO₂ i vode.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama oksidativni stres je doveo do anomalija u morfogenezi fetusa, abortusa i retardacije rasta fetusa. Prekomjerno davanje kisika u trudnoći može uzrokovati nepravilnosti u razvoju neuralne cijevi fetusa. Dugotrajno hiperbarično liječenje tijekom gestacije miševa, štakora, hrčaka i kunića imalo je fetotoksično i teratogeno djelovanje. Druga ispitivanja na životinjama ukazuju da kratkotrajna izloženost hiperbaričnom kisiku nije imala negativne učinke na razvoj fetusa. Kisik je u *in vitro* testovima pokazao mutagene učinke na stanice sisavaca. Dostupni podaci govore u prilog tome da hiperbarični kisik nema kancerogeni potencijal, no formalna ispitivanja kancerogenosti nisu provedena. Vezano uz farmakodinamična svojstva i toksičnost nakon opetovane primjene kisika nije poznato jesu li se pojavili štetni učinci osim onih koji su već opisani u ovom dokumentu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2. Inkompatibilnosti

Kisik je oksidant koji omogućava i pospješuje gorenje.

Stupanj inkompatibilnosti kisika s drugim materijalima ovisi o tlaku uporabe.

Opasnost od zapaljenja je veća u slučaju kada kisik dođe u kontakt sa zapaljivim materijalima kao što su masti (ulja, lubrikanti) i organske tvari (tkiva, drvo, papir), plastika, itd. Ovi materijali se mogu zapaliti kada dođu u kontakt s kisikom, spontano ili u prisustvu iskrenja, vatre, povišene temperature ili adijabatske kompresije (u slučaju plinskih boca).

6.3. Rok valjanosti

6 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

- Pri skladištenju i korištenju treba poštivati tehničke propise i norme o posudama pod tlakom.
- Zabranjena je zlouporaba spremnika pod tlakom, kao i punjenje istih od strane korisnika.
- Za medicinske svrhe smije se koristiti samo originalno punjenje.
- Popravke opreme smiju obavljati samo ovlašteni stručnjaci.
- Spremnici se ne smiju prilikom čišćenja tretirati tvarima koje utječu na san, tvarima koje dovode do narkoze ili tvarima koje nadražuju dišni sustav.
- Medicinski kisik se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju.
- Sve cjevovode i armature treba držati čiste od ulja i masti.

- Čuvati mobilne kriogene posude/autocisterne na dobro zračenom području pri temperaturama od -20 do $+50^{\circ}\text{C}$.
- Držati dalje od zapaljivih materijala kao i izvora topline i otvorene vatre.
- Zabranjeno pušenje i uporaba otvorenog plamena u blizini mobilne kriogene posude/autocisterne.
- Prijevoz je potrebno provoditi sukladno nacionalnim i internacionalnim pravilima koji važe u prometu opasnim tvarima.
- Izbjegavati kontakt s uljima, mastima i ugljikovodicima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Medicinski kisik SOL Croatia, medicinski plin, kriogeni, u mobilnim kriogenim posudama
Medicinski kisik, kriogeni je tekući kisik pri temperaturi -183°C koji se nalazi u prijenosnim kriogenim posudama volumena 30, 41 i 45 l.

Mobilni kriogeni spremnici načinjeni su od unutarnje i vanjske posude između kojih se nalazi vakuum koji je termički izolator za sadržaj unutarnje posude. Posude su napravljene od nehrđajućeg čelika. Spremnik je opremljen sa priključkom za punjenje i ventilom kroz koji izlazi plinoviti kisik kojeg bolesnik udiše.

Medicinski kisik SOL Croatia, medicinski plin, kriogeni, u autocisterni
Medicinski kisik, kriogeni je tekući kisik pri temperaturi -183°C koji se nalazi u autocisterni volumena 15 489 litara, 19 000 litara i 23 000 litara.

Autocisterna je mobilni kriogeni spremnik načinjen od unutarnje i vanjske posude između kojih se nalazi vakuum. Posude su napravljene od nehrđajućeg čelika. Spremnik je opremljen priključkom za punjenje i pražnjenje autocisterne.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SOL Croatia d.o.o.
Sv. Polikarpa 4, 52100 Pula
tel: 052 214 886
fax: 052 215 056

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-872229614

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. veljače 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. svibnja 2025.