

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Medicinski kisik GTG, medicinski plin, kriogeni.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kisik – 100% (v/v)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski plin, kriogeni.

Kriogeni kisik je plavičaste boje. U plinovitom stanju, kisik je plin bez boje, mirisa i okusa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Normobarično liječenje kisikom

- Liječenje ili prevencija akutne ili kronične hipoksije, neovisno o njezinu uzroku.
- Dio opskrbe svježim plinom kod anestezije ili intenzivnog liječenja.
- Potisni plin kod liječenja atomizacijom.
- Prva pomoć 100%-tnim kisikom kod dekompresijskih nesreća.

Liječenje je indicirano u svim dobnim skupinama.

- Liječenje akutnog napadaja u bolesnika s potvrđenom dijagnozom *cluster* glavobolje.

Liječenje je indicirano samo u odraslih.

Hiperbarično liječenje kisikom

- Liječenje stanja kod kojih je korisno povećati sadržaj kisika u krvi i drugim tkivima do razine iznad one koja se može postići u normobaričnim uvjetima.
- Liječenje dekompresijske bolesti, zračne/plinske embolije drugog podrijetla.
- Kod trovanja ugljikovim monoksidom. Hiperbarično liječenje kisikom u načelu je indicirano u bolesnika koji su bili ili jesu u nesvjesti, koji imaju neurološke simptome, kardiovaskularnu disfunkciju ili tešku acidozu te u trudnica, u svim slučajevima neovisno o razinama karboksihemoglobina (COHb).
- Kao dodatno liječenje za osteoradionekrozu i klostridijsku mionekrozu (plinsku gangrenu).

Liječenje je indicirano u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Normobarično liječenje kisikom

Opće preporuke

Primarna svrha liječenja kisikom, tj. korekcije hipoksije, jest osigurati da parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) nije niži od 8,0 kPa (60 mmHg) ili da zasićenost hemoglobina kisikom u arterijskoj krvi nije manja od 90%. To se postiže prilagođavanjem udjela kisika u udahnutom plinu (FiO_2). Doza se mora regulirati prema potrebama bolesnika. FiO_2 se mora prilagoditi u skladu s jedinstvenim potrebama svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir rizik od toksičnosti kisika (vidjeti dio 4.9).

Opća je preporuka da cilj mora biti najniži FiO_2 kojim se može postići željeni terapijski učinak, tj. sigurna razina PaO_2 . Kod teške hipoksije ipak mogu biti indicirani udjeli kisika koji mogu uključivati rizik od toksičnosti kisika. Terapija se mora kontinuirano ocjenjivati, a učinak liječenja određivati na temelju vrijednosti PaO_2 ili (alternativno) na temelju zasićenosti arterijske krvi kisikom (SpO_2).

Akutna ili kronična hipoksija – Spontano disanje – Kratkoročno liječenje

Kisik se često primjenjuje u hitnoj medicini, putem nosnih kanila uz brzinu protoka od 2 do 6 l/min ili maske za lice uz brzinu protoka od 5 do 10 l/min. Bolesnike u kojih ne postoji rizik od zatajenja disanja i kojima je početni $\text{SpO}_2 < 85\%$ može se liječiti uz protok od 10 do 15 l/min putem maske sa spremnikom.

Kada je indicirana primjena 100%-tnog kisika, treba koristiti masku za lice sa spremnikom (protok kisika mora biti dostatan da onemogući kolaps spremnika tijekom disanja) ili sustav s ventilom koji se otvara i zatvara prema potrebi (engl. *demand valve system*).

Razina FiO_2 mora se održavati takvom da se parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) održi na > 8 kPa, s ili bez pozitivnog tlaka u dišnim putovima na kraju izdisaja (engl. *positive end-expiratory airway pressure*, PEEP) ili kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišnim putovima (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP).

Kratkoročno liječenje kisikom mora se pratiti opetovanim mjerenjima PaO_2 ili pulsnom oksimetrijom, koja daje brojčanu vrijednost zasićenosti hemoglobina kisikom (SpO_2). Međutim, ti su indeksi samo neizravno mjerilo zasićenosti tkiva kisikom. Klinička ocjena liječenja od presudne je važnosti.

Dugoročno liječenje

Kada se kisik koristi za dugoročno liječenje u bolesnika s kroničnim hipoksičnim zatajivanjem disanja, dozu treba titrirati prilagođavanjem koncentracije kisika u udahnutom zraku. Zasićenost kisikom između 88% i 92% obično se smatra dostatnom za bolesnike s KOPB-om. Prekomjerna primjena kisika, koja povećava zasićenost kisikom vidno iznad bolesnikova normalna raspona, može prouzročiti depresiju disanja zbog neosjetljivosti kemoreceptora za CO_2 .

Kisik se može primjenjivati posebno oblikovanim maskama, npr. Venturi maskama, kojima se koncentracija kisika može prilagoditi ovisno o protoku plina i ventilu na maski. Obično se koriste koncentracije od 24 do 35%.

Potrebu za medicinskim kisikom treba utvrditi određivanjem vrijednosti plinova u arterijskoj krvi i/ili praćenjem SpO_2 , održavajući zasićenost od 88 do 92%. Da bi se izbjeglo prekomjerno zadržavanje CO_2 u bolesnika s hiperkapnijom ili smanjenom osjetljivošću na ugljikov dioksid, moraju se pratiti vrijednosti plinova u krvi kako bi se prilagodilo liječenje kisikom.

Opskrba svježim plinom kod anestezije ili intenzivnog liječenja

Asistirana ili kontrolirana ventilacija

Kisik se često koristi u uvjetima intenzivnog liječenja. Udio kisika (FiO_2) treba titrirati prema potrebama pojedinog bolesnika. Kisik se obično primjenjuje asistiranom ili kontroliranom

ventilacijom. Da bi se olakšalo usklađivanje ventilacije i perfuzije, otvaranje dišnih putova i obnova plućnog volumena te posljedično smanjenje mimotoka (engl. *shunt*), često se koristi pozitivan tlak na kraju izdisaja (PEEP).

Tijekom opće anestezije obično je dostatan udio kisika od približno 30% (FiO_2 0,3). Ako se to smatra potrebnim, bolesnicima se mogu primijeniti i više koncentracije.

Ako se kisik miješa s drugim plinovima, njegova koncentracija u udahnuтой smjesi plinova mora se održavati na razini od najmanje 21% udahnutog plina. FiO_2 se može povećati do 100%.

Atomizacija

Kada se kisik koristi za atomizaciju, može se upotrijebiti kao jedini pogonski plin (100%-tni kisik uz dostatnu brzinu protoka za raspršivanje tekućine u atomizatoru) ili pomiješan sa zrakom. Kod atomizacije je protok kisika i/ili smjese kisika i zraka obično kontinuiran, uz brzinu od 6 do 8 litara u minuti.

Dekompresija

Kod dekompresijskih hitnih slučajeva za koje je indicirana primjena 100%-tnog kisika potrebno je koristiti masku za lice sa spremnikom (protok kisika mora biti dostatan da onemogući kolaps spremnika tijekom disanja) ili sustav s ventilom koji se otvara i zatvara prema potrebi (engl. *demand valve system*).

Cluster glavobolja

Kada se primjenjuje za liječenje akutnih napadaja *cluster* glavobolje, kisik treba početi primjenjivati ubrzo nakon početka napadaja. Kisik treba primjenjivati uz pomoć maske za lice, kontinuiranim protokom brzine 6 – 12 l/min, sustavom koji onemogućuje ponovno udisanje izdahnutog zraka (engl. *non-rebreathing system*), tijekom približno 15 minuta.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad (terminsku, rođenu blizu termina i nedonošćad) treba pažljivo pratiti tijekom liječenja. Može se primijeniti kisik u koncentracijama do 100% (FiO_2 1,0) kako bi se osigurala odgovarajuća oksigenacija, ali tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja. Kisik se može koristiti tijekom oživljavanja novorođenčadi (terminske, rođene blizu termina i nedonošćadi), ali smjernice preporučuju da se za početno oživljavanje koristi zrak. Treba nastojati utvrditi najniže učinkovite koncentracije kojima se postigne odgovarajuća oksigenacija. Kao početna terapija preporučuje se kisik u niskim koncentracijama do 40% u kombinaciji s CPAP-om.

Sigurnost i djelotvornost kisika u djece svih dobi dobro su poznate. Osim za novorođenčad (terminsku, rođenu blizu termina i nedonošćad), za djecu vrijede iste upute za doziranje kao i za odrasle. Ovaj lijek nije indiciran za liječenje *cluster* glavobolje u djece.

Hiperbarično liječenje kisikom

Opće preporuke

Hiperbarično liječenje kisikom moraju provoditi kvalificirani zdravstveni radnici. Kod hiperbaričnog se liječenja 100%-tni kisik isporučuje pod tlakom koji je više od 1,4 puta viši od atmosferskog tlaka na razini mora (1 atmosfera = 101,3 kPa = 760 mmHg). Zbog sigurnosnih razloga, kod hiperbaričnog liječenja kisikom tlak ne smije biti viši od 3 atmosfere. Trajanje jednokratnog hiperbaričnog liječenja kisikom pod tlakom od 2 do 3 atmosfere obično iznosi između 60 minuta i 4 - 6 sati, ovisno o indikaciji. Ako je potrebno, primjena se može ponavljati 2 do 3 puta na dan, ovisno o indikaciji i bolesnikovu kliničkom stanju. Kompresija i dekompresija moraju se provoditi polako, u skladu s uobičajenom praksom, kako bi se izbjegao rizik od oštećenja uzrokovanog tlakom, tj. barotraume. Duljinu i učestalost liječenja treba odrediti nadležni liječnik, uzimajući u obzir bolesnikov tjelesni i medicinski status. U nastavku se daju preporuke za svaku indikaciju.

Dekompresijska bolest i zračna/plinska embolija zbog drugih razloga

Preporučuje se hiperbarično liječenje kisikom pod tlakom od 2,5 do 3 atmosfere tijekom 2 – 4 sata i ponavljanje prema potrebi.

Trovanje ugljikovim monoksidom

Preporučuje se hiperbarično liječenje kisikom pod tlakom od 2,5 do 3 atmosfere. Obično je potrebno liječenje u trajanju od 45 minuta.

Osteoradionekroza i klostridijska mionekroza (plinska gangrena)

Za osteoradionekrozu preporučuje se hiperbarično liječenje kisikom pod tlakom od 2,4 atmosfere tijekom približno 90 minuta, a za klostridijsku mionekrozu pod tlakom od 3 atmosfere tijekom približno 90 minuta. Liječenje se može ponavljati ovisno o terapijskom rezultatu.

Pedijatrijska populacija

Kada je indicirano, hiperbarično liječenje kisikom može se primjenjivati u djece bilo koje dobi. Duljinu i učestalost liječenja treba odrediti nadležni liječnik, uzimajući u obzir bolesnikov tjelesni status i status bolesti.

Način primjene

Mjera opreza koju je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka; Za upute o lijeku prije primjene vidjeti dio 6.6.

Kisik se primjenjuje zajedno sa zrakom koji se udiše. Pri izdisaju izdahnuti plin, koji može sadržavati višak kisika, izlazi iz bolesnikova tijela i miješa se s okolnim zrakom.

Kisik se mora primjenjivati posebnom opremom.

Normobarično liječenje kisikom

Spontano disanje

Postoje brojni uređaji namijenjeni za primjenu kisika u bolesnika koji spontano dišu, primjerice:

Niskoprotlačni sustavi

Najjednostavniji sustavi, koji isporučuju smjesu kisika u zrak koji se udiše, npr. sustav kojim se kisik primjenjuje uz pomoć jednostavnog rotametra povezanog s nosnom kanilom ili maskom za lice.

Visokoprotlačni sustavi

Sustavi oblikovani tako da isporučuju smjesu plinova koja odgovara cjelokupnim bolesnikovim udisajnim uvjetima. Ti su sustavi oblikovani tako da isporučuju fiksnu koncentraciju kisika na koju ne utječe (koju ne razrjeđuje) okolni zrak, npr. Venturi maska s fiksnim protokom kisika koja osigurava fiksnu koncentraciju kisika u zraku koji bolesnik udiše.

Ventil koji se otvara i zatvara prema potrebi (engl. demand valve).

Sustav s ventilom koji se otvara i zatvara prema potrebi/u skladu sa spontanom ventilacijom. Sustav oblikovan tako da isporuči 100%-tni kisik bez miješanja okolnog zraka, namijenjen za kratkoročnu primjenu uz pomoć maske kada je to potrebno.

Asistirana i kontrolirana ventilacija

Kada se kisik primjenjuje asistiranom ili kontroliranom ventilacijom, obično se koristi smjesa kisika i zraka kako bi se postigao željeni udio udahnutog kisika (FiO_2). Plin se može primijeniti uz pomoć maske, trahealne cijevi ili traheostome.

Protok svježeg plina tijekom opće anestezije

Tijekom anestezije koristi se posebna anestetička oprema. Anestetička oprema obično se sastoji od posebno oblikovanog dišnog kruga koji omogućuje djelomično ponovno udisanje izdahnutog zraka (engl. *partial rebreathing*). Često se koriste kružni sustavi s apsorberom ugljikova dioksida koji omogućuju da se dio izdahnutog plina reciklira/ponovno udahne.

Izvantjelesna membranska oksigenacija (engl. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

Kisik se obično primjenjuje inhalacijom, ali može se primijeniti i takozvanim oksigenatorom izravno u krv, npr. kod kirurškog zahvata na srcu (kardiopulmonalna prenosnica) ili u bolesnika s teškom

hipoksijom otpornom na liječenje kojima je potrebna izvantjelesna membranska oksigenacija (ECMO/ECLA [*extracorporeal lung assist* – izvantjelesna plućna potpora]).

Hiperbarično liječenje kisikom

Kod hiperbaričnog liječenja kisik se primjenjuje u posebno izrađenoj tlačnoj komori (barokomori) dizajniranoj za hiperbarično liječenje kisikom, u kojoj se može održavati tlak do tri puta viši od atmosferskog tlaka. Hiperbarično liječenjem kisikom može se provesti i uz pomoć čvrsto priljubljene maske za lice, kapuljače koja prekriva cijelu glavu ili putem trahealne cijevi.

4.3 Kontraindikacije

Normobarično liječenje kisikom

Nema apsolutnih kontraindikacija za liječenje kisikom u normobaričnim uvjetima.

Hiperbarično liječenje kisikom

Hiperbarično liječenje kisikom kontraindicirano je u bolesnika s neliječenim pneumotoraksom ili u kojih je plin slučajno dospio u druge tjelesne prostore i ne mogu ga izbaciti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Normobarično liječenje kisikom

Opće je pravilo da se visoke koncentracije kisika primjenjuju samo tijekom najkraćeg razdoblja koje je potrebno da bi se postigao željeni klinički ishod. Koncentraciju kisika u udahnutom zraku treba što prije smanjiti na najmanju potrebnu koncentraciju. Bolesnikovo stanje treba pratiti opetovanim analizama tlaka kisika u arterijskoj krvi (PaO_2) ili zasićenosti hemoglobina kisikom (SpO_2), a udio udahnutog kisika (FiO_2) titrirati tako da se ti parametri održe na prihvatljivoj kliničkoj razini.

Dugotrajno izlaganje koncentracijama kisika koje su više od onih navedenih u nastavku može dovesti do nastanka reaktivnih vrsta/slobodnih radikala kisika i posljedično uzrokovati upalu. Budući da su početna meta pluća, treba imati na umu rizik od plućne disfunkcije inducirane kisikom (znakovi ili simptomi poput akutnog oštećenja pluća/sindroma respiratornog distresa).

Ispitivanja u životinja i ljudi ukazuju na to da je udisanje FiO_2 1,0 razumno sigurno tijekom razdoblja kraćih od 24 sata. Neki podaci pokazuju da postoji određen stupanj tolerancije na izlaganje visokoj koncentraciji kisika, koja bi mogla biti povezana s pojačanom obranom od kisikovih radikala. Postoje izvješća o slučajevima koja pokazuju pozitivne učinke izlaganja koncentracijama do 80% tijekom najviše 2 dana. Omjer koristi i rizika kod dugotrajnog izlaganja visokim koncentracijama mora se ocijeniti na individualnoj osnovi. Dokazi iz potporne literature ukazuju na to da se rizik od toksičnosti kisika može smanjiti ako se liječenje provodi u skladu s ovim smjernicama (udio udahnutog kisika u udahnutom zraku/smjesi plinova [FiO_2]):

- Kisik u koncentracijama do 100% (FiO_2 1,0) ne smije se primjenjivati dulje od 6 sati.
- Kisik u koncentracijama od 60 do 70% (FiO_2 0,6 – 0,7) ne smije se primjenjivati dulje od 24 sata.
- Bilo koja koncentracija kisika $> 40\%$ ($\text{FiO}_2 > 0,4$) može uzrokovati oštećenje nakon dva dana.

Kad god se primjenjuje kisik, treba uzeti u obzir povećan rizik od spontanog zapaljenja. Taj je rizik povećan pri zahvatima koji uključuju dijatermiju te kod defibrilacijske/elektrokonverzijske terapije. U slučajevima s visokim koncentracijama kisika u zraku/plinu koji se udiše, dolazi do sniženja koncentracije/tlaka dušika. Zbog toga se snižuje i koncentracija dušika u tkivima i plućima (alveolama). Ako se kisik iz alveola prenosi u krv brže nego što se dodatni kisik dopremi u pluća ventilacijom, može doći do kolapsa alveola (atelektaza). Nastanak atelektatičnih područja u plućima

može narušiti oksigenaciju arterijske krvi jer će u atelektatičnom području unatoč perfuziji izostati razmjena plinova. Posljedica toga je nesrazmjer ventilacije i perfuzije, tj. povećan mimotok (*shunt*). U bolesnika sa smanjenom osjetljivošću na tlak ugljikova dioksida u arterijskoj krvi, visoke koncentracije kisika mogu dovesti do retencije ugljikova dioksida, što u ekstremnim slučajevima može izazvati narkozu uzrokovanu ugljikovim dioksidom.

Pedijatrijska populacija

Potreban je poseban oprez pri liječenju novorođenčadi (terminske, rođene blizu termina i nedonoščadi) jer je kod novorođenčadi razina obrambenog sustava niža, a sposobnost zbrinjavanja slobodnih radikala manja. Stoga su potencijalno negativni učinci hiperoksigenacije pojačani u novorođenčadi (terminske i rođene blizu termina). Treba primijeniti apsolutno najnižu koncentraciju kojom se postiže željeni rezultat, kako bi se minimizirao rizik od oštećenja oka, retrolentalne fibroplazije i bronhopulmonalne displazije ili drugih potencijalnih neželjenih učinaka, koji se javljaju pri mnogo nižem FiO_2 nego u odrasloj populaciji.

Hiperbarično liječenje kisikom

Kompresija i dekompresija moraju se provoditi polako kako bi se izbjegao rizik od oštećenja uzrokovanog tlakom, tj. barotraume.

Hiperbarično liječenje kisikom treba provoditi uz oprez tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi zbog mogućeg rizika od oštećenja ploda induciranog oksidacijskim stresom. Kod teškog trovanja ugljikovim monoksidom, čini se da omjer koristi i rizika ide u prilog hiperbaričnom liječenju kisikom. Primjenu treba ocijeniti u svakog bolesnika pojedinačno.

Hiperbarično liječenje kisikom treba provoditi uz oprez u bolesnika s pneumotorakom ili onih u kojih je plin slučajno dospio u druge tjelesne prostore i ne mogu ga izbaciti (npr. pneumoperikard), a liječe se torakalnim drenom, i/ili u bolesnika s pneumotorakom u anamnezi. Primjenu treba ocijeniti kod svakog pojedinog bolesnika uzimajući u obzir rizik od novog (tenzijskog) pneumotoraksa.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o primjeni u novorođenčadi (terminske, rođene blizu termina i nedonoščadi), djece i adolescenata. Stoga hiperbarično liječenje kisikom treba provoditi uz oprez u pedijatrijskoj populaciji. Omjer koristi i rizika treba ocijeniti u svakog bolesnika pojedinačno.

Treba izbjegavati uporabu masnih tvari, npr. kozmetičkih preparata, kako bi se minimizirao rizik od spontanog zapaljenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Udisanje povećanih koncentracija kisika može pojačati plućnu toksičnost uzrokovanu primjenom lijekova za liječenje raka (npr. bleomicina, cisplatina i doksorubicina), antiaritmika (npr. amiodarona), antibiotika (npr. furadantina [nitrofurantoina]), lijekova za liječenje ovisnosti o alkoholu (npr. disulfirama) i kemikalija (npr. parakvata).

Pedijatrijska populacija

Nema drugih problema povezanih s kisikom i njegovom interakcijom s drugim lijekovima, osim onih utvrđenih u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Normobarično liječenje kisikom

U literaturi nisu pronađena ispitivanja učinaka na reprodukciju ili embriofetalni razvoj koja bi ocjenjivala moguću toksičnost normobarične hiperoksije na plodnost, trudnoću ili dojenje (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

Trudnoća

Žene reproduktivne dobi mogu primati kisik.

Dojenje

Kisik se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nadomjesno liječenje kisikom nema poznatih negativnih učinaka na plodnost.

Hiperbarično liječenje kisikom

Hiperbarično liječenje kisikom tijekom gestacije u miševa, štakora, hrčaka i kunića dovelo je do toksičnosti (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene).

Trudnoća

Hiperbarično liječenje kisikom treba provoditi uz oprez tijekom trudnoće te u žena reproduktivne dobi zbog mogućeg rizika od oštećenja ploda izazvanog oksidacijskim stresom. Kod teškog trovanja ugljikovim monoksidom, omjer koristi i rizika hiperbaričnog liječenja kisikom treba ocijeniti u svake bolesnice pojedinačno.

Dojenje

Nema poznatih štetnih učinaka hiperbaričnog liječenja kisikom na dojenje. Međutim, dojenje treba izbjegavati tijekom hiperbaričnog liječenja kisikom.

Plodnost

Hiperbarično liječenje kisikom i njegovi učinci na plodnost nisu se ispitivali.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Medicinski kisik GTG ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Navedene nuspojave proizašle su iz javno dostupne znanstvene medicinske literature i praćenja sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet.

Najozbiljnije nuspojave koje se mogu javiti su izuzetno otežano disanje, koje se naziva sindromom respiratornog distresa. Primjena kisika može također uzrokovati depresiju disanja. Prekomjerna primjena kisika može uzrokovati i depresiju disanja u podložnih bolesnika sa smanjenom osjetljivošću kemoreceptora, koja je primjetna, primjerice, u nekih bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB). Nije poznato koliko je ta nuspojava česta.

Najčešće nuspojave povezane s normobaričnim liječenjem kisikom vezane su uz njegova fizikalno-kemijska svojstva, npr. zapaljenje koje uzrokuje opekline te ozeblina nastale uslijed kontakta s tekućim kisikom ili opremom za tekući kisik.

TABLIČNI PRIKAZ NUSPOJAVA

Organski sustav	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 krvi i limfnog sustava						HLO: hemolitička anemija
Endokrini poremećaji						
Psihijatrijski poremećaji					HLO: tjeskoba, konfuzija	
Poremećaji živčanog sustava					HLO: gubitak svijesti, nespecificirana epilepsija	
Poremećaji oka				retrolentalna fibroplazija u nedonoščadi		HLO: miopija
Poremećaji uha i labirinta		HLO: osjećaj pritiska u srednjem uhu, puknuće bubnjića				
Srčani poremećaji						
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			atelektaza, pleuritis			sindrom respiratornog distresa plućna fibroza bronhopulmonalna displazija HLO: aerosinusitis (barotrauma sinusa)
Poremećaji jetre i žuči						
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije				opekline		HLO: barotrauma

HLO: hiperbarično liječenje kisikom

Pedijatrijska populacija

Kod primjene kisika u novorođenčadi (terminske, rođene blizu termina i nedonoščadi), treba imati na umu rizik od retrolentalne fibroplazije u nedonoščadi i razvoja bronhopulmonalne displazije. Osim rizika od retrolentalne fibroplazije u nedonoščadi i razvoja bronhopulmonalne displazije, nema drugih problema povezanih s primjenom kisika i njegovim neželjenim učincima koji bi se razlikovali od onih utvrđenih u odraslih.

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 djelatnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Normobarično liječenje kisikom

Početni simptomi toksičnosti kisika su kašalj te znakovi i simptomi pleuritisa, a zatim i simptomi respiratornog distresa.

U bolesnika s KOPB-om i smanjenom osjetljivošću kemoreceptora, primjena kisika može dovesti do depresije disanja, a u ekstremnim slučajevima i do narkoze uzrokovane ugljikovim dioksidom.

U slučaju predoziranja kisikom, treba sniziti koncentraciju kisika. Potrebno je uvesti simptomatsko liječenje kako bi se održala kritična fiziologija (npr. u slučaju depresije disanja treba uvesti respiratornu potporu).

Primjena kisika povezana je s mogućim rizikom od barotraume/volutraume ako nema ventilacije u sustavu za isporuku, npr. ako oprema za isporuku nema sigurnosni ventil za smanjenje tlaka (redukcijski ventil).

Pedijatrijska populacija

Potrebno je imati na umu rizik od predoziranja kod prekomjerne primjene kisika u novorođenčadi (terminske, rođene blizu termina i nedonoščadi) tijekom oživljavanja i početnog životnog razdoblja. Opće smjernice danas preporučuju početno oživljavanje zrakom i uvođenje nadomjesne terapije kisikom samo ako se ne postiže dovoljno dobra oksigenacija.

Smatra se da visok udio kisika i fluktuacije u oksigenaciji pridonose razvoju retrolentalne fibroplazije.

Hiperbarično liječenje kisikom

Rizik od predoziranja veći je tijekom hiperbaričnog liječenja kisikom nego tijekom normobaričnog liječenja kisikom.

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno podataka o hiperbaričnom liječenju kisikom u pedijatrijskoj populaciji.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

Ostali terapijski pripravci – medicinski plinovi; ATK oznaka: V03AN01

Kisik čini približno 21% zraka. Kisik je presudan za život i sva tkiva moraju biti kontinuirano opskrbljena njime kako bi se održala proizvodnja energije u stanicama. Konačno odredište kisika su mitohondriji u pojedinačnim stanicama, u kojima se kisik troši u enzimskoj lančanoj reakciji kojom se stvara energija. Kisik je neophodna sastavnica u intermedijarnom staničnom metabolizmu za stvaranje energije, tj. aerobnu proizvodnju adenozin trifosfata (ATP) u mitohondrijima. Povećavanjem udjela kisika u udahnuтой smjesi plinova povećava se parcijalni gradijent tlaka kojim se kisik prenosi do stanica. Kisik ubrzava otpuštanje ugljikova monoksida (CO) vezanog za hemoglobin i druge proteine koji sadrže željezo te tako neutralizira negativne inhibicijske učinke uzrokovane vezivanjem ugljikova monoksida za željezo.

Kisik je presudan za održavanje staničnog metabolizma i staničnu hemostazu. Nedostatak kisika brzo dovodi do anaerobnih staničnih uvjeta koji narušavaju funkcioniranje stanice i posljedično dovode do njezine smrti. Kisik je stoga presudan za prirodnu staničnu funkciju. Hiperoksigenacija može dovesti do nastanka slobodnih radikala. Ako se premaši kapacitet za zbrinjavanje reaktivnih kisikovih vrsta, postoji rizik od stanične toksičnosti, tj. upalne reakcije koju uzrokuju radikali kisika.

Hiperbarično liječenje kisikom povećava količinu kisika koji se otapa u plazmi, a samim time i oksigenaciju krvi. Zbog toga se poboljšava i oksigenacija tkiva. Povećana oksigenacija važna je kod kritično hipoksičnog tkiva, npr. penumbre teške nekroze. Povećana oksigenacija posljedično poboljšava funkciju tkiva, stanični metabolizam. Uz to pridonosi i obrambenom sustavu te sposobnosti uništavanja bakterija u tkivima, osobito kod anaerobnih infekcija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Udahnuti kisik prenosi se dišnim putovima do pluća zajedno s udahnutim zrakom. U alveolama zbog razlike u parcijalnom tlaku dolazi do razmjene plinova između udahnutog zraka/smjese plinova i kapilarne krvi. Kisik se prenosi sistemskom cirkulacijom, uglavnom vezan za hemoglobin, do kapilarnih mreža u različitim tjelesnim tkivima. Samo je malen udio kisika nevezan, otopljen u plazmi. Tijekom prolaska kroz tkiva dolazi do prijenosa kisika u pojedinačne stanice, koji ovisi o parcijalnom tlaku. Konačno odredište kisika su mitohondriji u pojedinačnim stanicama, u kojima se kisik troši u enzimskoj lančanoj reakciji kojom se stvara energija. Povećavanjem udjela kisika u udahnuтой smjesi plinova povećava se parcijalni gradijent tlaka kojim se kisik prenosi do stanica. Kisik koji se apsorbira u tijelu gotovo se u potpunosti izlučuje iz njega u obliku ugljikova dioksida koji nastaje intermedijarnim metabolizmom.

Apsorpcija

Kisik se primjenjuje inhalacijom, a zatim se prenosi do alveola. Parcijalni tlak kisika u alveolama ($P_{A}O_2$) sila je koja pokreće prijenos kisika iz aeriranih alveola kroz alveolo-kapilarnu membranu. U kapilarama koje okružuju aerirane alveole kisik se otapa u plazmi, ali i vezuje za hemoglobin [sadržaj kisika; $(1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,023 \text{ ml/dl/kPa})$].

Distribucija

Kisik se raspodjeljuje sistemskom cirkulacijom. Većina kisika prenosi se hemoglobinom. Isporučka kisika ovisi o sadržaju kisika i minutnom volumenu srca. Pefuzija tkiva ovisi o minutnom volumenu srca i sistemskoj cirkulaciji, krvnom tlaku i regionalnoj perfuziji.

Biotransformacija

Kisik se difundira iz krvi u mreži perifernih kapilara i dolazi do stanica, gdje sudjeluje u njihovu unutarnjem metabolizmu – aerobnom stvaranju energije.

Eliminacija

Neto učinak aerobnog metabolizma je proizvodnja energije (adenozin trifosfat [ATP]) i ugljikova dioksida, koji se eliminira iz tijela plućnom ventilacijom.

Osim toga, hiperbarično liječenje kisikom ubrzava otpuštanje ugljikova monoksida, pa se on otpušta brzinom većom od one koja se može postići udisanjem 100%-tnog kisika pod normalnim tlakom.

Hiperbarično liječenje kisikom sastoji se od primjene 100%-tnog kisika pod tlakom koji je viši od atmosferskog, čime se olakšava apsorpcija kisika u krv i tako povećava sadržaj kisika u arterijskoj krvi. Hiperbarično liječenje kisikom smanjuje se razmjerno tlaku primijenjenom volumenom mješurica plina u tkivima, u skladu s Boyleovim zakonom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Normobarično liječenje kisikom

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Neklinička ispitivanja pokazala su da dugotrajno kontinuirano udisanje čistog kisika može imati štetne učinke. Može doći do oštećenja tkiva u plućima, oku i središnjem živčanom sustavu. Postoji izražena varijabilnost u vremenu nastupa patoloških promjena između različitih vrsta i među jedinkama iste životinjske vrste.

Hiperbarično liječenje kisikom

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženosti dozama koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Hiperbarično liječenje kisikom tijekom gestacije u miševa, štakora, hrčaka i kunića dovelo je do pojačane resorpcije, fetalnih abnormalnosti i smanjene tjelesne težine fetusa.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Kisik je prirodan sastavni dio atmosferskog zraka. Kad god je koncentracija kisika povećana, mora se imati na umu rizik od eksplozivnog požara.

Moraju se uzeti u obzir rizici povezani s povišenim tlakom i dekompresijom kod osoblja koje sudjeluje u hiperbaričnom liječenju kisikom (ulazi u hiperbaričnu komoru).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Kisik je oksidator koji pospješuje gorenje te pri dekompresiji kisika pod visokim tlakom može doći do njegova spontanog zapaljenja. Pri rukovanju njime moraju se izbjegavati bilo kakva ulja, masti ili druge kemikalije koje bi se mogle zapaliti tijekom dekompresije kisika pod visokim tlakom. Povišene koncentracije kisika u okolnom zraku povećavaju rizik od eksplozivnih požara. Kisik može reagirati sa zapaljivim tvarima. U svom kriogenom obliku, kisik uzrokuje krtost materijala što je prilikom izrade spremnika koje sadrže kriogeni kisik uzeto u obzir.

6.3 Rok valjanosti

Za pokretne kriogene spremnike s volumenom manjim od 30 litara rok valjanosti je 25 dana nakon datuma punjenja.

Za pokretne kriogene spremnike s volumenom od 30 do 46 litara rok valjanosti je 35 dana nakon datuma punjenja.

Za pokretne kriogene spremnike kapaciteta većeg od 46 litara rok valjanosti je 60 dana nakon datuma punjenja.

Za transportne spremnike rok valjanosti je 60 dana nakon datuma punjenja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

NE SMIJETE PUŠITI niti koristiti otvoren plamen u blizini kriogenog spremnika lijeka Medicinski kisik GTG. Ovaj će lijek uzrokovati da plamen gori puno intenzivnije.

- Kriogeni spremnici se trebaju čuvati u dobro ventiliranom području namijenjenom za čuvanje medicinskih plinova.
- Kriogeni spremnike treba držati pokrivenima, suhima i čistima, bez prisustva zapaljivih materijala, na temperaturi od -30°C do +50°C.
- Treba poduzeti mjere opreza da se spriječe udarci ili padovi.
- Kriogeni spremnici koji sadrže različite vrste plinova treba čuvati odvojeno. Pune i prazne kriogene spremnike treba čuvati odvojeno.
- Kriogene spremnike treba čuvati i prevoziti sa zatvorenim ventilima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kriogeni spremnici izrađeni su od nehrđajućeg čelika ili aluminija te su opremljeni s ventilima izrađenim od mjedi i „on/off“ ventilima izrađenim od bronce. Sigurnosni ventil sprječava nastanak prekomjernog tlaka unutar posuda.

Vrsta kriogenog spremnika	Volumen kriogenog spremnika (kapacitet vode u litrama)	Kapacitet (m ³ kisika pri 1 bar i 15°C)
Companion C31A	31	25,0
Companion 41A	41	33,5
Companion 1000	1,23	1,06
Companion T 1000 High Flow	1,23	1,06
Helios H36	36	29,1
Helios H46	46	37,6
Helios Marathon H850	0,84	0,69
Helios Plus H300	0,38	0,31
Helios Universal U36	36	29,1
Helios Universal U46	46	37,6
Liberator 20 G4	20,6	17,8
Liberator 30 G4	31,2	25,7
Liberator 37 G4	38,2	31,5
Liberator 45 G4/ 45 DF	46,6	38,3
Liberator 60 G4/ 60 DF	60,0	49,2
Spirit 300	0,30	0,28
Spirit 600	0,60	0,52
Spirit 1200	1,30	1,03
Sprint G4 LED	0,63	0,51
Stroller G4 Led / Scale	1,25	1,03
Stroller Hi-Flow G4 LED	1,20	1,03
Freelox 44 L	44	37,5
EasyMate	0,32	0,28
EasyMate 6	0,95	0,81

Vrsta kriogenog spremnika	Volumen kriogenog spremnika (kapacitet vode u litrama)	Kapacitet (m ³ kisika pri 1 bar i 15°C)
EasyMate 6+6	0,95	0,81
EasyMate PM2335	35	30,1
EasyMate PM2345	45	38,7
Oxy-Blu 21	21,6	18,4
Oxy-Blu 31	31,8	27,1
Oxy-Blu 37	37,9	32,3
Oxy-Blu 41	41,8	35,7
OxyLight	1,17	1,00
Easylox 30	31,5	25,8
Easylox 45	46,2	38,0
Escor2T electronic	0,38	0,33
Escor2T pneumatic	0,38	0,33
Walky	1,2	1,02
Transportni spremnici	Volumen od 180 do 29 350	Volumen od 154 do 25 036

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Općenito

- Zabranjeno je pušiti i koristiti plamen u područjima u kojima se čuvaju ili primjenjuju medicinski plinovi. Držati podalje od zapaljivih materijala.
- Maska ili nosna kanila nikada se ne smiju staviti izravno na tkanine dok se provodi liječenje jer tkanine zasićene kisikom mogu biti izuzetno zapaljive i predstavljaju rizik od požara. Ako se to dogodi, treba temeljito protresti i prozračiti te tkanine.
- Budući da je tekući medicinski kisik izrazito hladna tekućina, potrebno je prilikom svake primjene tekućeg medicinskog kisika uzeti u obzir potencijalni rizik od pojave ozeblina i ozljeda tkiva uzrokovanih smrzavanjem. Prilikom rukovanja s tekućim medicinskim kisikom potrebno je koristiti odgovarajuću opremu te mjere osobne zaštite (kao što su izolacijske rukavice, zaštita za lice i oči).
- Medicinski plinovi smiju se koristiti isključivo za medicinske potrebe.
- Plinovi različitih vrsta i kakvoća moraju se čuvati odvojeni jedni od drugih. Puni i prazni spremnici moraju se čuvati odvojeno.
- Potrebno je poduzeti mjere opreza kako bi se spremnike s tekućinom zaštitilo od udaraca ili padova.
- Nikada nemojte koristiti mast, ulje ili slične tvari za podmazivanje zaglavljene ventila. Ventilima i pripadajućim uređajima rukujte čistim i nemasnim rukama (bez kreme za ruke itd.).
- Tijekom hiperbaričnog liječenja kisikom treba izbjegavati korištenje masnih tvari, npr. krema za ruke.
- Kod čišćenja boca ili pričvršćene opreme ne smijete koristiti zapaljive proizvode, osobito materijale na bazi ulja. U slučaju sumnje, provjerite kompatibilnost.
- Prije svake uporabe provjerite je li u boci preostalo dovoljno plina da bi se planirana primjena provela do kraja.
- Koristite samo standardne uređaje dizajnirane za primjenu kisika. Koristite samo opremu namijenjenu za spajanje na medicinski kisik u tekućem stanju.
- Kada ih proizvođač isporuči, kriogene posude moraju imati neoštećen zaštitni zatvarač za evidenciju otvaranja.

Priprema za uporabu

- Prije uporabe provjerite jesu li spremnici hermetički zatvoreni.
- Uklonite brtvilo s izlaznog ventila prije uporabe.
- Koristite isključivo opremu namijenjenu za korištenje s tekućim medicinskim kisikom.

Uporaba

- Zabranjeno je pušiti i koristiti otvoren plamen u prostorijama u kojima se odvija liječenje kisikom. U slučaju požara, bocu treba odnijeti na sigurno.
- Zatvorite uređaj u slučaju požara ili kada nije u uporabi.
- Kada u uporabi, određeni dijelovi spremnika i ventili mogu se ohladiti. To će se očitovati formiranjem leda na ohlađenim dijelovima i treba paziti da se ta područja ne diraju. Kako je tekući medicinski kisik izrazito hladna tekućina, postoji rizik pojave ozljede (ozeblina) kada god se tekući medicinski kisik koristi. Prilikom rukovanja s tekućim medicinskim kisikom potrebno je koristiti odgovarajuću opremu te mjere osobne zaštite (kao što su izolacijske rukavice, zaštita za lice i oči).

Primjena u pedijatrijskoj populaciji

Primjena u pedijatrijskoj populaciji ne razlikuje se od one u drugim populacijama.

Nakon isteka roka valjanosti, vratiti kriogeni spremnik dobavljaču.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GTG plin d.o.o., Celje
Bukovžlak 65/b
Celje 3000
Slovenija
Telefon: +386 3 426 07 46
Fax: +386 3 426 07 47

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

HR-H-354043518

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

07. rujna 2017. / 22. ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

22. ožujka 2023.