

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Medicinski kiseonik, 100% v/v, medicinski gas, kriogeni

INN: kiseonik

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lek sadrži 100% v/v kiseonika.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Medicinski gas, kriogeni.

Plavičasta tečnost, bez mirisa.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### **Normobarična terapija kiseonikom**

- Za terapiju ili prevenciju akutne ili hronične hipoksije nezavisno od uzroka
  - Kao deo dotoka svežeg gasa u anesteziji ili intenzivnoj nezi
  - Kao propelent u lečenju pomoću raspršivača (nebulizatora)
  - U prvoj pomoći kod slučajeva dekompresije kao terapija 100%-nim kiseonikom
- U navedenim indikacijama, terapija kiseonikom se može primenjivati kod osoba svih uzrasta.

- Za lečenje akutnog napada klaster glavobolje

U ovoj indikaciji, terapija kiseonikom se može primenivati samo kod odraslih osoba.

##### **Hiperbarična terapija kiseonikom**

Medicinski kiseonik pod povišenim pritiskom koristi se za terapiju stanja u kojima je od koristi povećanje sadržaja kiseonika u krvi i drugim tkivima, iznad nivoa koji se može postići primenom normobarične kiseonične terapije.

- Za lečenje dekompresione bolesti, vazdušne/gasne embolije različitog porekla
- Kod trovanja ugljen-monoksidom. Hiperbarična kiseonična terapija je indicovana kod pacijanata koji jesu ili su bili bez svesti, koji imaju neurološke simptome, kardiovaskularnu disfunkciju ili tešku acidozu, kao i kod trudnica, bez obzira na izmerenu vrednost karboksihemoglobina (COHb).
- Kao adjuvantna terapija kod osteoradionekroze, klostridijalne mionekroze (gasna gangrena).

U ovim indikacijama, terapija kiseonikom se može primenjivati kod osoba svih uzrasta.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

## Normobarični kiseonik

### Opšte preporuke

Primarni cilj terapije kiseonikom, odnosno korekcije hipoksije, jeste da se obezbedi da parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) ne padne ispod 8,0 kPa (60 mmHg) ili da saturacija hemoglobina u arterijskoj krvi kiseonikom ne bude manja od 90%. Ovo se postiže podešavanjem frakcije kiseonika u udahnutoj mešavini gasa. Treba koristiti najnižu frakciju kiseonika u udahnutoj mešavini gasa koja je potrebna da bi se postigao željeni ishod terapije, odnosno bezbedni  $\text{PaO}_2$ . Terapija se mora kontinuirano procenjivati, a terapijski efekat određivati na osnovu vrednosti  $\text{PaO}_2/\text{SaO}_2$  ili na osnovu procene  $\text{SaO}_2$ , odnosno  $\text{SpO}_2$ . Frakciju kiseonika u udahnutom gasu treba podesiti prema potrebama svakog pojedinačnog pacijenta, uzevši u obzir rizik od toksičnosti kiseonika (videti podatke o predoziranju, odeljak 4.9). Kod teške hipoksije, može se indikovati i primena frakcija kiseonika koje podrazumevaju rizik od pojave toksičnosti kiseonika.

### Akutna ili hronična hipoksija – Spontano disanje – Kratkotrajna terapija

Kiseonik se često primenjuje u hitnoj medicini, putem nosnih kanila uz brzinu protoka od 2 do 6 L/min ili putem maske za lice uz brzinu protoka od 5 do 10 L/min. Pacijenti kod kojih ne postoji rizik od prestanka disanja i kojima je početni  $\text{SpO}_2 < 85\%$  mogu se lečiti uz protok od 10 do 15 L/min putem maske sa rezervoarom. Kod pacijenata sa poznatom suspektom hroničnom respiratornom bolešću (npr. HOBP) kod kojih može postojati redukovana senzitivnost hemoreceptora, terapiju treba primenjivati sa oprezom, pošto preterano liberalna primena kiseonika može dovesti do respiratorne depresije. Kada je indikovana primena 100%-tnog kiseonika, treba koristiti masku za lice sa rezervoarom (protok kiseonika mora biti dovoljan da održi rezervoar delimično ili potpuno ispunjenim – odnosno da onemogući kolaps rezervoara tokom disanja) ili sistem sa ventilom koji se otvara i zatvara prema potrebi (engl. *demand valve system*). Frakcija kiseonika u udahnutom gasu mora se održavati takvom da se parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) održi na  $> 8$  kPa, sa ili bez pozitivnog pritiska u disajnim putevima na kraju izdisaja (engl. *positive end-expiratory airway pressure*, PEEP) ili kontinuiranog pozitivnog pritiska u disajnim putevima (engl. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Efekat kratkoročne terapije kiseonikom mora se pratiti ponavljanim merenjima  $\text{PaO}_2$  ili pulsnom oksimetrijom, koja daje bročanu vrednost  $\text{SpO}_2$ . Međutim, ti indeksi su samo indirektno merilo oksigenacije tkiva. Klinička procena terapije je od presudne važnosti.

### Akutna ili hronična hipoksija – Spontano disanje – Dugotrajna terapija

U dugotrajnoj terapiji, kiseonik se može primenjivati posebno oblikovanim maskama, npr. Venturi maskama, kojima se isporučena koncentracija kiseonika može prilagoditi zavisno od protoka gasa i ventila na maski. Obično se koriste koncentracije od 24 do 35%. Potrebu za medicinskim kiseonikom treba utvrditi određivanjem vrednosti gasova u arterijskoj krvi i/ili praćenjem  $\text{SpO}_2$ . Uдахnuti kiseonik treba titrirati kada se koristi u dugotrajnoj kiseoničnoj terapiji kod pacijenata sa hroničnom hipoksičnom respiratornom insuficijencijom. Vrednosti  $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$  između 88 i 92% se obično procenjuju kao adekvatne kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP). Preterano liberalna primena može povećati  $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$  kiseonika znatno iznad opsega normalnih vrednosti kod pacijenta, što može izazvati respiratornu depresiju zbog neosetljivosti hemoreceptora na  $\text{CO}_2$ . Da bi se izbeglo prekomerno zadržavanje  $\text{CO}_2$  kod pacijenata sa hiperkapnijom ili smanjenom osetljivošću na  $\text{CO}_2$ , moraju se pratiti vrednosti gasova u krvi kako bi se prilagodilo lečenje kiseonikom.

### Snabdevanje svežim gasom u anesteziji ili intenzivnoj nezi – Asistirana ili kontrolisana ventilacija

Kiseonik se često koristi u jedinicama intenzivne nege. Uдахnuti kiseonik treba titrirati prema potrebama pojedinačnog pacijenta. Kiseonik se obično primenjuje asistiranom ili kontrolisanom ventilacijom. Da bi se olakšalo usklađivanje ventilacije i perfuzije, otvaranje disajnih puteva i obnova plućnog volumena te posledično smanjenje šanta, često se koristi pozitivan pritisak na kraju izdisaja (PEEP). Tokom opšte anestezije obično je adekvatna frakcija kiseonika od približno 0,3. Ako se to smatra neophodnim, pacijentima se mogu primeniti i više koncentracije. Ako se kiseonik meša sa drugim gasovima, njegova frakcija u udahnutoj mešavini gasova mora se održavati na nivou od najmanje 0,21. Frakcija udahnutog kiseonika se može povećati do 1,0.

### *Nebulizacija*

Kada se kiseonik koristi za nebulizaciju, može se upotrebiti kao jedini pogonski gas (100%-ni kiseonik uz dovoljnu brzinu protoka za raspršivanje tečnosti u nebulizatoru) ili pomešan sa vazduhom. Kod nebulizacije je protok kiseonika i/ili mešavine kiseonika i vazduha obično kontinuiran, uz brzinu od 6 do 8 L/min.

### *Primena u prvoj pomoći*

U hitnim slučajevima u kojima je indikovana primena 100%-nog kiseonika, treba koristiti masku za lice sa rezervoarom (uz protok kiseonika dovoljan da se spreči kolaps rezervoara tokom disanja) ili sistem sa ventilom koji se otvara i zatvara prema potrebi.

Primena čistog kiseonika ( $FiO_2$  1,0) u ranom lečenju ronilaca kod kojih se javljaju znaci i/ili simptomi kesonske bolesti ubrzava difuziju/eliminaciju azota iz krvi i tkiva, što posledično rezultira smanjenjem broja mehurića azota i sprečavanja pojave gasne embolije.

### *Klaster glavobolja*

Kada se primenjuje za terapiju klaster glavobolje, kiseonik treba primenjivati uz pomoć maske za lice, sistemom koji onemogućuje ponovno udisanje izdahnutog vazduha (engl. *non-rebreathing system*). Terapiju kiseonikom treba započeti brzo nakon napada i treba da traje približno 15 minuta ili dok bol ne prestane. Protok od 7 do 10 L/min je obično dovoljan, ali kod pojedinih pacijenata protok do 15 L/min može biti neophodan kako bi se postigla efikasnost. Primenu kiseonika treba obustaviti ukoliko efekat izostane u roku od 15 do 20 minuta.

### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kiseonika kod dece svih uzrasta dobro su poznate. Osim za novorođenčad (terminsku, rođenu blizu termina i prevremeno rođenu), za decu važe iste instrukcije za doziranje kao i za odrasle. Novorođenčad treba pažljivo pratiti tokom terapije. Može se primeniti kiseonik u koncentracijama do 100% kako bi se osigurala odgovarajuća oksigenacija, ali tokom najkraćeg mogućeg vremenskog perioda. Kiseonik se može koristiti tokom reanimacije novorođenčadi, ali smernice preporučuju da se za početnu reanimaciju koristi vazduh. Treba nastojati da se utvrde najniže efikasne koncentracije kojima se postiže odgovarajuća oksigenacija. Kao početna terapija preporučuje se kiseonik u niskim koncentracijama do 40% ( $FiO_2$  0,4) u kombinaciji sa CPAP.

## **Hiperbarična terapija kiseonikom**

### *Opšte preporuke*

Hiperbaričnu terapiju kiseonikom mogu sprovoditi samo dobro obučeni zdravstveni radnici. Kod hiperbaričnog lečenja, 100%-tni kiseonik se isporučuje pod pritiskom koji je viši od atmosferskog pritiska na nivou mora (1 atmosfera = 101,3 kPa = 760 mmHg). Iz bezbednosnih razloga, kod hiperbaričnog lečenja kiseonikom pritisak ne sme premašiti 3 atmosfere.

Trajanje jednokratne hiperbarične terapije kiseonikom pod pritiskom od 2 do 3 atmosfere obično iznosi između 60 minuta i 4 - 6 sati, zavisno od indikacije. Ako je potrebno, primena se može ponavljati 2 do 3 puta na dan, u zavisnosti od indikacije i kliničkog stanja pacijenta. Kompresija i dekompresija moraju se sprovoditi polako, u skladu sa uobičajenom praksom, kako bi se izbegao rizik od oštećenja uzrokovanog pritiskom, tj. barotraume. Dužinu trajanja i učestalost terapije treba da odredi ordinirajući lekar, uzimajući u obzir pacijentov fizikalni i medicinski status.

### Pedijatrijska populacija

Hiperbarična terapija kiseonikom može se primenjivati kod dece svih uzrasta. Dužinu trajanja i učestalost terapije treba da odredi ordinirajući lekar, uzimajući u obzir pacijentov fizikalni status i status bolesti.

### Način primene

#### Za inhalacionu upotrebu.

*Za mere opreza koje je potrebno preduzeti pre rukovanja ili primene leka, videti odeljak 6.6 „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)“.*

Kiseonik se primenjuje zajedno sa vazduhom koji se udiše. Pri izdisaju izdahnuti gas, koji može sadržati višak kiseonika, izlazi iz tela pacijenta i meša se sa okolnim vazduhom.

Kiseonik se mora primenjivati pomoću posebne opreme.

### **Normobarični kiseonik**

#### *Spontano disanje*

Postoje brojni uređaji namenjeni za primenu kiseonika kod pacijenata koji spontano dišu, na primer:

- Sistemi sa niskim protokom:

Najjednostavniji sistemi kojima se kiseonik meša sa inhaliranim vazduhom, npr. sistem kojim se kiseonik dozira putem jednostavnog rotametra povezanog sa nazalnom sondom ili kiseoničnom maskom.

- Sistemi sa visokim protokom:

Sistemi namenjeni za primenu mešavine gasova koja odgovara celokupnoj atmosferi u kojoj pacijent udiše. Ovi sistemi su dizajnirani tako da proizvode fiksnu koncentraciju kiseonika na koju ne utiče (ne dovodi do razblaženja) vazduh iz okoline, kao što su npr. Venturi maske sa konstantnim protokom kiseonika kojom se postiže fiksna koncentracija kiseonika u inhaliranom vazduhu.

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

Sistem sa ventilom koji se otvara i zatvara prema potrebi (tj. u skladu sa spontanom ventilacijom) predstavlja sistem oblikovan tako da isporučuje 100%-ni kiseonik bez mešanja okolnog vazduha, namenjen za kratkotrajnu primenu uz pomoć maske.

#### *Asistirana i kontrolisana ventilacija*

Kada se kiseonik primenjuje asistiranom ili kontrolisanom ventilacijom, obično se koristi mešavina kiseonika i vazduha kako bi se postigla željena frakcija udahnutog kiseonika. Gas se može primeniti uz pomoć maske, trahealne cevi ili traheostome.

#### *Protok svežeg gasa tokom opšte anestezije*

Tokom anestezije koristi se posebna anestetička oprema. Anestetička oprema obično se sastoji od posebno oblikovanog disajnog kruga koji omogućava delimično ponovno udisanje izdahnutog vazduha (engl. *partial rebreathing*). Često se koristi kružni sistem sa apsorberom ugljen-dioksida koji omogućava da se deo izdahnutog gasa ponovno udahne.

#### *Vantelesna membranska oksigenacija*

Kiseonik se obično primenjuje inhalacijom, ali može se primeniti i takozvanim oksigenatorom direktno u krv, npr. kod hirurškog zahvata na srcu (prilikom korišćenja mašine za veštački krvotok) ili kod pacijenata sa teškom hipoksijom rezistentnom na terapiju, kojima je potrebna vantelesna membranska oksigenacija/vantelesna plućna potpora (engl. *extracorporeal membrane oxygenation/extracorporeal lung assist*, ECMO/ECLA).

### **Hiperbarični kiseonik**

Kod hiperbarične terapije, kiseonik se primenjuje pod pritiskom u posebno izrađenoj komori dizajniranoj za hiperbaričnu terapiju kiseonikom, u kojoj se može održavati pritisak do tri puta viši od atmosferskog pritiska. Hiperbarična terapija kiseonikom može se sprovesti i uz pomoć vrlo čvrsto priljubljene maske za lice, odnosno kapuljače koja prekriva celu glavu, ili putem trahealnog tubusa.

## **4.3. Kontraindikacije**

### **Normobarični kiseonik**

Nema apsolutnih kontraindikacija za terapiju normobaričnim kiseonikom.

### **Hiperbarični kiseonik**

Hiperbarični kiseonik je kontraindikovan kod pacijenata sa nelečenim pneumotoraksom ili drugim šupljinama ispunjenim gasom bez sposobnosti ispuštanja.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

##### Normobarični kiseonik

Kada god se koristi kiseonik treba uzeti u obzir da postoji povećan rizik od spontanog paljenja. Ovaj rizik je povećan kod procedura kao što su dijatermija, defibrilacija/elektro-konverzivna terapija. Za uputstvo pri odlaganju i druga uputstva za rukovanje lekom, videti odeljak 6.6.

Kao opšte pravilo, visoke koncentracije kiseonika treba primenjivati u što kraćem vremenskom periodu koji je potreban da bi se postigao željeni rezultat. Koncentraciju kiseonika u udahnutom vazduhu treba što pre smanjiti na najmanje potrebne koncentracije. Stanje pacijenta se mora redovno kontrolisati praćenjem arterijskog gasnog pritiska ( $\text{PaO}_2$ ) ili saturacije hemoglobina ( $\text{SpO}_2$ ), a udeo inhaliranog kiseonika ( $\text{FiO}_2$ ) treba titrirati da bi se održali ovi parametri na odgovarajućem kliničkom nivou.

Produžena izloženost višim koncentracijama kiseonika nego što je navedeno ispod, mogu dovesti do stvaranja kiseoničnih slobodnih radikala i posledično izazvati inflamaciju. Prema tome rizik od kiseonikom indukovane disfunkcije pluća (npr. znaci ili simptomi akutne povrede pluća/ respiratornog distres sindroma) će biti uzeti u obzir.

Odnos korist/rizik kod produžene izloženosti visokim koncentracijama će biti procenjena na individualnoj osnovi. Postoje dokazi u literaturi da se rizik od toksičnosti kiseonika može smatrati zanemarljivim ako se u terapiji slede sledeće smernice (frakcija udahnutog kiseonika u udahnutom gasu / gasna smeša  $\text{FiO}_2$ ):

- Kiseonik u koncentracijama do 100% ( $\text{FiO}_2$  1,0) se ne sme davati duže od 6 sati
- Kiseonik u koncentracijama iznad 60-70% ( $\text{FiO}_2$  0,6–0,7) se ne sme davati duže od 24 sata
- Kiseonik u koncentracijama > 40% ( $\text{FiO}_2$  > 0,4) može potencijalno izazvati oštećenja posle 2 dana.

Kod visokih koncentracija kiseonika u udahnutom vazduhu/gasu, koncentracija/pritisak azota se smanjuje. Kao rezultat toga, koncentracija azota u tkivima i plućima (alveolama) se smanjuje. Ako se kiseonik preuzima iz alveola u krv brže nego što stiže udahom, može doći do kolapsa alveola (razvoj atelektaze). Formiranje atelektaze u pojedinim delovima pluća, dovodi do rizika od slabije oksigenacije arterijske krvi, jer i pored dobre perfuzije ne dolazi do razmene gasa u tim delovima pluća. Odnos ventilacija/perfuzija se pogoršava, vodeći ka intrapulmonalnom šantu.

Visoke koncentracije kiseonika kod ugroženih pacijenata sa smanjenom osetljivošću na pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi, mogu dovesti do zadržavanja ugljen-dioksida, što u ekstremnim slučajevima može izazvati narkozu ugljen-dioksidom.

##### Pedijatrijska populacija

Posebno treba biti oprezan tokom terapije novorođenčadi s obzorom da oni imaju slabiji odbrambeni sistem i manje aktivan sistem odbrane od slobodnih radikala nego druge populacije. Prema tome negativni efekti hiper-oksigenacije su povećani kod prevremeno rođene dece i rođene blizu termina.

Treba koristiti apsolutno najniže koncentracije koje daju željeni rezultat, da bi se smanjio rizik od oštećenja oka, retrolentalne fibroplazije (ROP) i bronho-pulmonalne displazije (BPD) ili drugih mogućih neželjenih efekata, koji se javljaju sa mnogo nižom koncentracijom kiseonika/frakcijom nego kod drugih populacija.

##### Hiperbarični kiseonik

Povećanje i sniženje pritiska se mora sprovoditi pažljivo i postepeno, kako bi se sprečio rizik od oštećenja pritiskom (barotrauma).

HBO treba primenjivati uz oprez tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu usled potencijalnog rizika oštećenja ploda izazvanog oksidativnim stresom. Upotreba se procenjuje individualno kod svakog pacijenta.

HBO treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa pneumotoraksom ili drugih, slučajno gasom ispunjenih šupljina, bez mogućnosti pražnjenja (npr pneumo-perikard) i kod kojih se u terapiji koristi grudna cev i/ili pacijenata sa istorijom pneumotoraksa. Upotreba se procenjuje individualno kod svakog pacijenta uzimajući u obzir rizik novog (tenzionog) pneumotoraksa.

Korišćenje masnih supstanci npr. kozmetike treba izbegavati da bi se minimizovao rizik od spontanog paljenja.

#### Pedijatrijska populacija

Iskustvo kod novorođenčadi, dece i adolescenata je ograničeno. Odnos korist/rizik treba da se proceni individualno kod svakog pacijenta.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Udisanje povišenih koncentracija kiseonika može pojačati plućnu toksičnost (videti odeljak 4.4) uzrokovanu onkološkim lekovima kao što su bleomicin, cisplatin i doksorubicin, antiaritmicima kao što je amjodaron, antibioticima kao što je furadantin (nitrofurantoin), lekova za lečenje alkoholizma kao što je disulfiram i hemijskih agenasa kao što je parakvat.

#### Pedijatrijska populacija

Nema drugih poznatih interakcija, osim onih poznatih kod odraslih.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Normobarični kiseonik**

Ne postoje studije u dostupnoj literaturi o potencijalnoj toksičnosti normobarične hiperoksije na embrio-fetalni razvoj ili reprodukciju (videti odeljak 5.3).

##### Trudnoća

Primena normobaričnog kiseonika nema poznate negativne uticaje na plod. Žene u reproduktivnom periodu mogu da koriste kiseonik.

##### Dojenje

Primena normobaričnog kiseonika nema poznat negativan uticaj na novorođenče/odojče. Kiseonik može da se koristi tokom dojenja.

##### Plodnost

Primena normobaričnog kiseonika nema poznat negativan uticaj na plodnost.

##### **Hiperbarični kiseonik**

Tretman hiperbaričnim kiseonikom tokom gestacije kod miša, pacova, hrčka i kunića dovodi do toksičnosti (videti odeljak 5.3)

##### Trudnoća

Hiperbarični kiseonik treba koristiti sa oprezom kod trudnica i kod žena u reproduktivnom periodu zbog potencijalnog rizika od oštećenja ploda uzrokovanog oksidativnim stresom. Kod ozbiljnih trovanja ugljen-monoksidom odnos korist/rizik za primenu hiperbaričnog kiseonika treba da se proceni individualno za svaku trudnicu.

##### Dojenje

Nema poznatih neželjenih uticaja hiperbaričnog kiseonika na dojenje. Međutim, dojenje treba izbegavati tokom terapije hiperbaričnim kiseonikom.

##### Plodnost

Nije utvrđen uticaj terapije hiperbaričnim kiseonikom na plodnost.

#### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Lek Medicinski kiseonik nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

U normalnim okolnostima, medicinski kiseonik ne utiče na nivo svesti. Kod pacijenata kod kojih je neophodno kontinuirano snabdevanje kiseonikom, potrebno je uraditi individualnu procenu njihovih

moćnosti da upravljaju vozilima ili rukuju mašinama, uzimajući u obzir njegovo kompletno medicinsko stanje.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Navedena neželjena dejstva su rezultat pretrage dostupne literature i postmarketinškog praćenja.

Najozbiljnija neželjena dejstva koja mogu da se jave su otežano disanje, takozvani respiratorni distres sindrom. Nedovoljno pažljiva primena može, takođe, da izazove respiratornu depresiju osetljivih pacijenata sa smanjenom osetljivošću hemoreceptora kao što se može videti kod nekih pacijenata koji boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP).

##### Pedijatrijska populacija

Kod upotrebe kiseonika kod novorođenčadi rizik od ROP kod prevremeno rođenih i razvoj BPD treba da bude uzet u obzir. Osim ova dva rizika, nema drugih neželjenih dejstava nego onih prijavljenih kod odraslih.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

| Sistem organa  | Veoma česta (≥1/10) | Česta (≥1/100 do <1/10) | Povremena (≥1/1000 do <1/100)                              | Retka (≥1/10000 do <1/1000)  | Veoma retka (<1/10000)                                     | Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka) |
|--|---------------------|-------------------------|--|--|--|---|
|  | -                   | -                       | -  | -  | -  |   |
| <i>Psijatrijski poremećaji</i>                             | -                   | -                       | -  | -  | HBO:<br>Anksioznost  |   |
| <i>Poremećaji nervnog sistema</i>                          | -                   | -                       | -  | Respiratorna depresija (hemoreceptorska sensitivnost)              | HBO:<br>Konfuzija, gubitak svesti, nespecifična epilepsija |   |
| <i>Poremećaji oka</i>                                      | -                   | -                       | -  | Retrolentalna fibroplazija kod prevremeno rođenih beba             | HBO:<br>miopija  | -   |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i>                          | -                   | -                       | HBO:<br>Osećaj pritiska u srednjem uhu, ruptura bubne opne | -  | -  | -   |
| <i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i> |                     |                         | Atelektaza, pleuritis                                      | Plućna fibroza, bronhopulmonalna displazija<br>HBO: suženje sinusa | Respiratorni distres sindrom                               |   |
| <i>Povrede, trovanja i precduralne komplikacije</i>        |                     |                         |  |  | Opekotine (promrzline)<br><br>HBO:<br>Barotrauma           |   |

HBO- Hiperbarični kiseonik

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

### **Normobarični kiseonik**

Početni simptomi toksičnosti kiseonika su kašalj i znaci i simptomi pleuritisa i posledično simptomi respiratornog distresa.

U slučaju predoziranja kiseonikom, koncentraciju kiseonika treba smanjiti. Treba započeti simptomatsku terapiju kako bi se održale vitalne funkcije (tj. u slučaju respiratorne depresije, treba započeti podršku disanju).

Primena kiseonika je povezana sa potencijalnim rizikom baro-/volumenske traume ukoliko nema ventilacije u sistemu snabdevanja, tj. kada nema ventila za bezbednosnu redukciju pritiska u opremi za isporuku.

### Dodatne informacije za posebne populacije

Kod HOBP pacijenti sa smanjenom osetljivošću hemoreceptora, primena kiseonika može da izazove respiratornu depresiju i u ekstremnim slučajevima može da dovede do narkoze izazvane ugljen-dioksidom.

### Pedijatrijska populacija

Rizik od predoziranja usled neoprezne primene kiseonika kod novorođenčadi tokom reanimacije i u ranim stadijumima života treba uzeti u obzir. Uobičajeni vodiči preporučuju inicijalnu reanimaciju vazduhom i uvođenje terapije kiseonikom samo kada je novorođenče nedovoljno oksigenisano.

Smatra se da visoke koncentracije kiseonika i fluktuacije u oksigenaciji dovode do ROP.

### **Hiperbarični kiseonik**

Rizik od predoziranja je veći tokom lečenja hiperbaričnim kiseonikom.

### Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno raspoloživih podataka o terapiji hiperbaričnim kiseonikom u pedijatrijskoj populaciji.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** ostali terapijski proizvodi; medicinski gasovi

**ATC šifra:** V03AN01

### **Normobarični kiseonik**

Ambijentalni vazduh sadrži oko 21% kiseonika. Kiseonik je od esencijalnog značaja za život i sva tkiva



moraju se kontinuirano njime snabdevati kako bi se održala proizvodnja energije u ćelijama. Ciljno mesto kiseonika predstavljaju mitohondrije pojedinih ćelija, gde je kiseonik uključen u enzimsku lančanu reakciju, pri kojoj nastaje energija. Kiseonik predstavlja vitalnu komponentu u ćelijskom intermedijarnom metabolizmu za stvaranje energije, odnosno proizvodnju aerobnog adenozin trifosfata (ATP) u mitohondrijama. Povećanjem frakcije kiseonika u udahutoj mešavini gasova, povećava se gradijent parcijalnog pritiska koji kontroliše transport kiseonika do ćelija. Kiseonik ubrzava oslobađanje ugljen-monoksida (CO) koji se vezuje za hemoglobin i druge proteine koji sadrže gvožđe, te na taj način poništava negativne efekte blokade koju izaziva vezivanje ugljen-monoksida za gvožđe. Kiseonik je od vitalnog značaja za održavanje ćelijskog metabolizma i za ćelijsku homeostazu. Nedostatak kiseonika brzo dovodi do anaerobnih uslova u ćeliji koji narušavaju funkcionisanje ćelije i posledično dovode do ćelijske smrti. Kiseonik je stoga od vitalnog značaja za prirodnu ćelijsku funkciju. Hiperoksigenacija može dovesti do nastanka slobodnih radikala. Ako se premaši kapacitet za zbrinjavanje reaktivnih oblika kiseonika, postoji rizik od pojave ćelijske toksičnosti, odnosno zapaljenjske reakcije koju uzrokuju kiseonični radikali.

### **Hiperbarični kiseonik**

Hiperbarična terapija kiseonikom povećava količinu kiseonika koji se rastvara u plazmi, a samim tim i oksigenaciju krvi. Zbog toga se poboljšava i oksigenacija tkiva. Povećana oksigenacija važna je kod kritičnog hipoksičnog tkiva, npr. u području oko teške nekroze. Povećana oksigenacija posledično vraća u funkciju ćelijski metabolizam, čime poboljšava funkciju tkiva. Uz to doprinosi i odbrambenom sistemu, kao i sposobnosti uništavanja bakterija u tkivima, naročito kod anaerobnih infekcija. U skladu sa Bojlovim zakonom, hiperbarični kiseonik smanjuje zapreminu mehurića gasa u tkivima, proporcionalno pritisku pod kojim je primenjen.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### **Normobarični kiseonik**

#### Resorpcija

Kiseonik se primenjuje inhalacijom, a zatim se prenosi do alveola. Parcijalni pritisak kiseonika u alveolama ( $P_{A}O_2$ ) predstavlja silu koja pokreće prenos kiseonika iz aeriranih alveola kroz alveolokapilarnu membranu.

#### Distribucija

Kiseonik se transportuje sistemskom cirkulacijom u sva tkiva u telu, uglavnom reverzibilno vezan za hemoglobin. Samo se veoma mali procenat rastvara u plazmi kao slobodan kiseonik. Isporučka kiseonika zavisi od sadržaja kiseonika i minutnog volumena srca. Perfuzija tkiva zavisi od minutnog volumena srca, sistemske cirkulacije, krvnog pritiska i regionalne perfuzije. [sadržaj kiseonika:  $(1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,023 \text{ mL/dL/kPa})$ ].

#### Biotransformacija

Kiseonik se difunduje iz krvi u mreži perifernih kapilara i dolazi do ćelija, gde učestvuje u njihovom unutrašnjem metabolizmu – aerobnom stvaranju energije. Sveukupni efekat aerobnog metabolizma jeste proizvodnja energije [adenozin trifosfat (ATP)], ugljen-dioksida i vode.

#### Eliminacija

Ugljen-dioksid se, nakon transporta iz ćelija putem krvi, izdiše putem pluća. Voda koja se stvori prilikom proizvodnje energije eliminiše se putem bubrega.

Kiseonik koji nije učestvovao u intermedijarnom metabolizmu dolazi do pluća nakon čega učestvuje u alveolarnoj razmeni gasova.

### **Hiperbarični kiseonik**

Hiperbarična terapija kiseonikom ubrzava oslobađanje ugljen-monoksida u većoj meri nego što se to može postići udisanjem 100%-nog kiseonika pod normalnim pritiskom.

## **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

### **Normobarični kiseonik**

U pretkliničkim ispitivanjima zapažena su dejstva samo pri izloženosti znatno većoj od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na mali značaj ovih podataka u kliničkoj primeni.

Pretklinička ispitivanja pokazala su da dugotrajno kontinuirano udisanje čistog kiseonika može imati štetna dejstva. Može doći do oštećenja tkiva u plućima, oku i centralnom nervnom sistemu. Postoji izražena varijabilnost u vremenu nastupa patoloških promena između različitih vrsta i među jedinkama iste životinjske vrste.

### **Hiperbarični kiseonik**

U pretkliničkim ispitivanjima zapaženi su efekti samo pri izloženosti znatno većoj od maksimalne izloženosti kod ljudi, što ukazuje na mali značaj ovih podataka u kliničkoj primeni.

Hiperbarična terapija kiseonikom tokom gestacije kod miševa, pacova, hrčaka i kunića dovela je do pojačane resorpcije, fetalnih abnormalnosti i smanjene telesne mase fetusa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Lokalnim i međunarodnim zakonskim propisima tačno je utvrđen tip i kvalitet materijala od kojeg se izrađuju transportni kontejneri, tako da je isključena svaka mogućnost inkompatibilije kontejnera i gasa.

Takođe i distribicioni cevovodi, armature, priključni ventili kod korisnika podležu posebnim propisima koji važe za konstrukciju i izgradnju i propisima za periodičnu kontrolu odnosno atestiranje kod nadležnog organa.

### **6.3. Rok upotrebe**

5 godina od datuma punjenja za proizvod u originalnom pakovanju.

Lek se ne sme upotrebiti nakon isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju proizvoda.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

#### Skladištenje:

Neophodno je da se kako proizvođač, tako i korisnik u procesu skladištenja pridržavaju Tehničkih propisa za komprimovane gasove - Pravilnik o tehničkim normativima za stabilne sudove pod pritiskom za tečne atmosfere gasove, Pravilnik o tehničkim normativima za pokretne, zatvorene sudove pod pritiskom za komprimovane, tečne i pod pritiskom rastvorene gasove, Pravilnik o tehničkim normativima za radove pri čišćenju i odmašćivanju opreme za kiseonik.

Pri skladištenju neophodno ih je čuvati:

- na izdvojenom, dobro ventiliranom mestu, na temperaturi do 50 °C (ne smeju biti izložene direktnom toplotnom zračenju sunca ili grejnim telima)
- obezbeđene od padanja i udaraca

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 180 L, (100% v/v):*

Unutrašnje pakovanje je kontejner za transport (palet rezervoar sa vakuum izolacijom) 180 L za snabdevanje stacionarnih rezervoara u medicinskim ustanovama.

*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 660 L, (100% v/v):*

Unutrašnje pakovanje je kontejner za transport (palet rezervoar sa vakuum izolacijom) 660 L za snabdevanje stacionarnih rezervoara u medicinskim ustanovama

*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 14000 L, (100% v/v):*

Unutrašnje pakovanje je kontejner za transport (cisterna sa vakuum izolacijom) 14000 L za snabdevanje stacionarnih rezervoara u medicinskim ustanovama.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

### Uputstvo za rukovanje:

Manipulacija/rukovanje medicinskim gasovima (kriogenim i tečnim) dozvoljena je samo za to obučenom osoblju. Lica koja neposredno vrše manipulaciju/rukovanje moraju imati položen ispit i odobrenje za rukovanje sudovima pod pritiskom, saglasno nacionalnim propisima koji se odnose na ovu oblast.

### UPOZORENJE

Zapaljivi materijal u dodiru sa tečnim kiseonikom predstavlja potencijalnu opasnost od eksplozije. Niske temperature tečnog kiseonika mogu izazvati neodgovarajuće uslove za konstrukcionu opremu koja bi zbog toga mogla postati lomljiva i izložena pojavi naprsnuća. Stoga, iako je kiseonik sam po sebi nezapaljiv, on potpomaže sagorevanje (uključujući i materijale koji normalno ne gore na vazduhu), te bi zbog rizika od spontanog sagorevanja, potpomognutog gasom pod pritiskom, trebalo izbegavati svaki kontakt sa uljima, mazivima, plastikom, smolastim materijama, ili drugim organskim materijalima (npr. drvo, asfalt).

Tečni kiseonik ne bi smeo da dođe u kontakt sa kožom pošto je moguća pojava "hladnih opekotina".

Za aplikaciju kiseonika na visinama (potreba za kiseonikom u toku avionskog leta, ili kod planinarenja), potrebno je obezbediti dovoljno nisku vlažnost, kako bi se izbeglo blokiranje ventila ledom (usled zaleđivanja).

### SPECIJALNA UPOZORENJA

#### Rukovanje:

Kod rukovanja bocama sa kriogenim kiseonikom obratiti pažnju na priloženi dokument proizvođača - Uverenje sa sigurnosnim podacima za kriogeni kiseonik koje sadrži podatke o sastavu, mogućim opasnostima, prvoj pomoći, merama za suzbijanje požara, merama u slučaju neželjenog oslobađanja, manipulisaniu, skladištenju, ograničenju za izloženost i ličnoj zaštitnoj opremi, fizičkim i hemijskim osobinama, stabilnosti i reaktivnosti, toksikološkim informacijama, podatke za ekologiju, uputstva za uklanjanje, podatke za transport i ostale relevantne propise i podatke.

Kriogeni, tečni kiseonik pri nestručnom rukovanju može prouzrokovati smrzavanje odnosno "hladne opekotine". Naročito oči mogu biti oštećene usled raspršivanja. Iz ovog razloga se mora nositi odgovarajuća zaštitna odeća (rukavice, zaštitne naočare, odgovarajuća komotna odeća koja ne pada na cipele). Prilikom kontakta tečnog kiseonika sa kožom ili očima, ovi delovi tela se moraju odmah oprati velikim količinama hladne vode ili tretirati hladnim oblogama. Kod takvih povreda odmah zatražiti lekarsku pomoć.

Kod istakanja mora se obezbediti, da tečni kiseonik ne dospe u delove uređaja koji nisu za to prikladni (npr. gumena creva, čelični vodovi). Prilikom pretakanja kriogenog, tečnog kiseonika u odgovarajuće sudove obratiti pažnju na Uputstvo za upotrebu proizvođača.

#### ***Važno upozorenje!***

***Samo sudovi pod pritiskom koji su originalno punjeni od strane navedenog proizvođača sadrže lek "Medicinski kiseonik". U medicinske svrhe se sme koristiti samo ovo originalno punjenje.***

## ***Zloupotreba sudova pod pritiskom i punjenja od strane korisnika kao i pretakanje u neadekvatne sudove nije dozvoljeno.***

U toku rukovanja ne koristiti ulja ili masti, ne koristiti rukavice čak ni sa tragovima ulja, masti ili organskih materija. Ne dozvoliti da ovakve materije dođu u kontakt sa ventilima. Polako otvarati ventile radi izbegavanja naglog porasta pritiska.

Sprečiti ulazak vode u rezervoar za gas.

Koristiti samo opremu koja odgovara ovom proizvodu i predviđenom pritisku i temperaturi. U slučaju sumnje tražiti savet isporučioaca gasa.

Držati udaljeno od izvora paljenja, uključujući i elektrostatička pražnjenja.

Pridržavati se uputstva za bezbedan rad i upotrebu.

Kako uticaj vatre može izazvati pucanje kroz eksploziju ovih transportnih kontejnera, neophodno je preduzeti mere predostrožnosti za lica i za okolinu u slučaju neželjenog oslobađanja gasa, a koji su definisani evropskim i nacionalnim propisima za rukovanje gasovima pod pritiskom.

*Osoba koja neposredno rukuje ovim proizvodom mora imati adekvatan nivo znanja iz ove oblasti.*

### Lične mere zaštite:

Kako neželjeno isticanje kiseonika u zatvorenim prostorijama povećava opasnost od požara, pri manipulisanju proizvodom zabranjeno je pušenje. Takođe je potrebno obezbediti adekvatnu ventilaciju. Oči, lice i kožu preventivno zaštititi od mogućeg prskanja kiseonika. Izbegavati atmosferu obogaćenu kiseonikom (više od 21%).

### Transport:

Medicinski kiseonik je potrebno transportovati u vozilima čiji je prostor za utovar odvojen od kabine vozača. Vozač mora biti svestan mogućih opasnosti pri transportu tereta i mora znati šta treba da radi u slučaju nesreće. Posude-boce za gas je neophodno osigurati pre transporta. Potrebno je obezbediti odgovarajuću ventilaciju. U vozilu i pored vozila zabranjeno je pušenje.

Prilikom upućivanja na rad sa kiseonikom voditi računa o riziku povećanja koncentracije kiseonika i striktno primenjivati sve nacionalne i lokalne propise.

Pre korišćenja proizvoda u nekom novom procesu ili eksperimentu, neophodno je pažljivo ispitati podnošljivost materijala i zahteve za sigurnost.

Kiseonik se ne sme ispuštati u kanalizaciju, podrum, radne kanale i slična mesta na kojima bi sakupljanje gasa moglo izazvati opasnost od eksplozije.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

LINDE GAS SRBIJA INDUSTRIJA GASOVA AD BEČEJ, Petrovoselski put 143, Bečej

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 180 L, (100% v/v): 515-01-02010-21-002*  
*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 660 L, (100% v/v): 515-01-02011-21-003*  
*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 14000 L, (100% v/v): 515-01-02012-21-002*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 180 L, (100% v/v): 19.03.2008.*  
*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 660 L, (100% v/v): 04.08.2005.*  
*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 14000 L, (100% v/v): 16.08.2005.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 180 L, (100% v/v): 22.10.2021.*  
*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 660 L, (100% v/v): 22.10.2021.*  
*Medicinski kiseonik, medicinski gas, kriogeni, 14000 L, (100% v/v): 22.10.2021.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktobar, 2021.