

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Oxid uhličitý medicínálny SIAD
100% skvapalnený medicínálny plyn

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Oxid uhličitý (CO₂) 100% (V/V), skvapalnený medicínálny plyn pod tlakom
Bez pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Skvapalnený medicínálny plyn.
Oxid uhličitý je bezfarebný plyn. Pri nízkej koncentrácii je to plyn bez zápachu. Pri vyšších koncentraciách má ostrý kyslastý zápach. Liek obsahuje 100% oxidu uhličitého (V/V) vo forme skvapalneného plynu pod tlakom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Oxid uhličitý medicínálny SIAD je indikovaný:

- ako aditívum (5 až 8 objemových percent CO₂) k čistému kyslíku pre stimuláciu spontánnej respirácie počas normobarického podávania kyslíka, napr. pri neodkladnej liečbe intoxikácie oxidom uhoľnatým (CO) alebo na prevenciu hypokapnie pri hyperventilácii.
- ako plynné médium pre vytvorenie podmienok viditeľnosti pri endoskopických zákrokoch v spodných častiach gastrointestinálneho traktu.
- ako plynné médium pre vytvorenie podmienok viditeľnosti pri laparoskopických operáciách a miniinvazívnych zákrokoch.
- ako insuflačný plyn počas röntgenu dutých orgánov a dutín.
- ako mraziace médium v kryochirurgii (napr. odstraňovanie bradavíc).

Oxid uhličitý medicínálny SIAD je indikovaný pre všetky vekové skupiny.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Keď sa oxid uhličitý používa na inhaláciu, plyn sa mieša s kyslíkom. Koncentrácia oxidu uhličitého má byť 5-8 objemových percent. Pre klinické a experimentálne štúdie sú možné vyššie koncentrácie.

Pri vyšetrení telových dutín sa oxid uhličitý (100 objemových percent) používa pri insuflácii.

Oxid uhličitý (100 objemových percent) sa používa, ako mraziace médium v kryochirurgii. Táto procedúra sa môže využiť pre drobné kožné lézie, napr. bradavice, a to jednoduchým bodovým kontaktom (napr. vatovou tyčinkou) alebo rozsiahlejšie pri liečbe povrchových kožných zmien (napr. povrchové omrzliny väčšieho rozsahu) s použitím zariadenia vhodného pre kryochirurgiu.

Pri invazívnejších zmenách tkanív s penetráciou do hlbších vrstiev tkaniva (napr. liečba rakoviny krčka maternice alebo prekancerózných zmien tkaniva) musí byť použité vybavenie vhodné pre kryochirurgiu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť inhalácie u detí nebola stanovená.

Dávkovanie pri insuflácii a kryochirurgii, pozri vyššie.

Spôsob podávania

Inhalácia

Odporúčaná dávka je 5 objemových percent oxidu uhličitého v kyslíku. Množstvo, frekvencia podávania a dĺžka liečby musia byť upravené odborným lekárom. Koncentrácia inhalovaného oxidu uhličitého nemá prekročiť 8 objemových percent. Inhalačná liečba má byť vykonávaná len odborným lekárom. Zmes plynov obsahujúca oxid uhličitý a kyslík sa vytvorí zmiešaním plynov pomocou vhodného zariadenia a musí byť podávaná zariadením vhodným pre anestéziu.

Insuflácia

Insuflácia musí byť vykonaná pomocou automaticky riadeného insuflačného systému, ktoré prinajmenšom umožňuje priebežné zobrazenie toku plynu a tlak v insuflovanej dutine. Množstvo plynu, rýchlosť a doba trvania insuflácie musí byť individuálne upravená lekárom, ktorý je za zákrok zodpovedný.

Insufláciu dolnej časti brucha a oblasti slabín a hrudníka sa odporúča vykonávať v celkovej anestézii a pri riadenej ventilácii. Pri vyšetrení brušných dutín musí byť použité vhodné zariadenie. Musí byť nájdený najnižší účinný vnútrobrušný tlak, ktorý zvyčajne nepresahuje 12-15 mmHg. Odporúča sa použiť najnižší tlak vnútri brucha, ktorý umožňuje dostatočnú expozíciu operačného poľa.

Pri insuflácii hrudníka má byť vnútrohrudný tlak nastavený na 6 mmHg a prietok plynu na 1,0 l / min.

Vyšší tlak a vyšší prietok plynu môže spôsobiť lézie v mediastíne alebo zníženie minútového srdcového výdaja.

Riziko embólie môže byť znížené predplnením zariadenia na začiatku vyšetrenia. Musí byť zabezpečené, že oxid uhličitý je dostatočne ohriaty a zvlhčený. Na ochranu pred bakteriálnymi infekciami a kontaminantmi plynu musí byť pri výstupe zariadenia na strane pacienta použitý vhodný filter. Musí byť brané do úvahy riziko hyperkapnie. Vzniku hyperkapnie možno zamedziť príslušným dohľadom a kontrolnými opareniami (tj. zvýšením minútového respiračného objemu).

Pri použití pre zobrazenie musí byť prívod plynu vykonávaný vhodným zariadením, ktoré je určené na použitie s oxidom uhličitým ako kontrastným médiom.

Kryochirurgia

Pre jednoduchý bodový kontakt so môžu použiť napr. vatové tyčinky. Pri iných spôsoboch podania musí byť použité zariadenie vhodné pre kryochirurgiu.

4.3 Kontraindikácie

Nie sú žiadne absolútne kontraindikácie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia na uchovávanie, pozri časť 6.4, a usmernenia o špeciálnych opatreniach na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom, pozri časť 6.6.

Skvapalnený oxid uhličitý musí podávať iba lekár alebo školený personál.

Oxid uhličitý v tlakovej fľaši je pod tlakom, vo skvapalnenej forme.

Vypúšťaný plyn môže vplyvom náhleho a rýchleho otvorenia ventilu znovu skvapalniť a pri kontakte s pokožkou môže spôsobiť nekrózu z omrzlín.

Pri manipulácii a použití kvapalného oxidu uhličitého je potrebné mať na sebe ochranný odev (ochranné okuliare a rukavice). Tlakové fľaše s kvapalným oxidom uhličitým musia byť počas používania vo vertikálnej polohe.

Oxid uhličitý nahrádza kyslík vo vzduchu. Kedykoľvek sa používa oxid uhličitý, je potrebné zabezpečiť správne vetranie.

Pred použitím oxidu uhličitého je v nasledujúcich prípadoch potrebné dôkladné lekárske vyšetrenie:

- Ochorenia dýchacích ciest, obštrukcie dýchacích ciest, znížená funkcia pľúc
- Pulmonálna arteriálna hypertenzia
- Acidóza
- Srdcové arytmia
- Ischemická choroba srdca
- Srdcové zlyhanie
- Hypovolémia

Počas zákroku musí byť priebežne monitorovaná saturácia krvi kyslíkom (napr. s použitím pulznej oxymetrie).

Inhalačná terapia nemá byť použitá u starších pacientov s chronickou astmou alebo iným ochorením pľúc.

Počas insuflácie dutín oxidom uhličitým za akýmkoľvek účelom stabilizácie má byť podaný iba požadovaný objem oxidu uhličitého. Objem, rýchlosť a doba trvania by mali byť individuálne stanovené a riadené podľa pokynov lekára.

U hypovolemických pacientov musí byť insuflácia (vedúca ku kapnoperitoneu) vykonávaná po vhodnej náhrade objemu a s najvyššou opatnosťou (hlavne pri hemoragickom šoku), pretože môže dôjsť k útlmu krvného obehu.

Po fraktúrach kostí nesmie byť vykonávaná insuflácia kĺbových dutín kvôli zvýšenému riziku plynovej embólie.

Pediatrická populácia

Existujú obmedzené klinické údaje, ktoré sa výslovne zaoberajú použitím oxidu uhličitého pre inhaláciu, insufláciu a kryochirurgiu v pediatrickej populácii.

Insuflácia v spojení s laparoskopickým chirurgickým zákrokom je však pre pediatrické použitie dobre popísaná. Endoskopia dolnej časti gastrointestinálneho traktu u detí pri podozrení na gastrointestinálne poruchy, ako je Crohnova choroba, je klinickou rutinou. Kryochirurgia u detí je tiež klinickou rutinou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Počas súčasného podávania liekov s účinkom na CNS (napr. anestézia) môže byť vplyvom príjmu oxidu uhličitého obmedzená stimulácia dýchacích centier. Riziko je najmä u pacientov s hyperkapniou. Vyššia koncentrácia oxidu uhličitého v kombinácii s anestetikami a katecholamínmi môže spôsobiť srdcovú arytmiu. Inhalácia oxidu uhličitého môže mať vplyv na dávkovanie a účinok svalových relaxans a antihypertenzív.

Pri použití oxidu uhličitého v kryochirurgii nie sú žiadne farmakokinetické liekové interakcie.

Pediatrická populácia

Pre pediatrickú populáciu neexistujú žiadne konkrétne údaje.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tehotenstvo

Skúsenosti o použití medicínálneho oxidu uhličitého v tehotenstve sú veľmi obmedzené. Štúdie u zvierat nepreukázali žiadny priamy ani nepriamy účinok na plodnosť (pozri časť 5.3).

V prípade, že nie je žiadna lekárske neodkladná potreba, počas tehotenstva má byť použitie medicínálneho oxidu uhličitého z preventívnych dôvodov vylúčené.

V zásade sa odporúča, aby laparoscopia s použitím kapnoperitonea bola vykonávaná iba v druhom trimestri kvôli riziku poškodenia plodu. Ak sa laparoscopia vykonáva v treťom trimestri, dôrazne sa odporúča monitorovanie srdca plodu.

Odporúča sa vziať do úvahy pokyny Európskej asociácie pre endoskopickú chirurgiu (European Association for Endoscopic Surgery - EAES).

Dojčenie

Počas použitia oxidu uhličitého alebo bezprostredne po jeho použití sa nesmie dojčiť.

Fertilita

Neexistujú žiadne štúdie, ktoré by skúmali účinok oxidu uhličitého na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pred opustením nemocnice pacient nesmie vykazovať prejavy úzkosti alebo akékoľvek zvyškové účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Nežiaduce účinky uvedené v tejto časti sú odvodené z verejnej domény vedeckej lekárskej literatúry a postmarketingových údajov o bezpečnosti.

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$); veľmi zriedkavé ($<1/10000$); nie sú známe (nedajú sa z dostupných údajov odhadnúť).

Systémové použitie - insuflácia:

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: emfyzém, pneumotorax

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: tvorba emfyzému, skrotálneho emfyzému a subkutanného emfyzému počas insuflácie kĺbovej dutiny.

Dôsledky zvýšenia tlaku v brušnej dutine:

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: plynová embólia v dôsledku obehovej nestability, oslabenie žilového toku, oslabenie srdcového minútového objemu v dôsledku oslabenia preloadu a zvýšenia afterloadu, reakcie váhu vyvolané peritoneálnymi dilaceráciami.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: zvýšenie vnútrohrudného tlaku, zníženie pulmonálnej kapacity a funkčnej reziduálnej kapacity.

Dôsledky nadmernej resorpcie oxidu uhličitého:

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: hyperkapnia a respiračná acidóza

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: arytmia, stimulácia sympatika s centrálnou vazokonstrikciou.

Inhalácia zmesi oxid uhličitý-kyslík:

Ak je obsah CO₂ v inhalovanej zmesi plynov 2,5%

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: zvýšenie tepovej frekvencie, zvýšenie srdcového výdaja, hypertenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: zvýšenie respiračnej frekvencie a respiračného minútového objemu.

Ak je obsah CO₂ v inhalovanej zmesi 5-8%.

Psychické poruchy

Časté: agitácia

Poruchy nervového systému

Časté: bolesti hlavy, závraty a mdloby

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: hypertenzia, zvýšenie tepovej frekvencie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: dýchavičnosť

Nežiaduce účinky môžu byť ľahko obmedzené znížením príjmu CO₂ a podaním čistého kyslíka. Žiadne zvláštne antidotum neexistuje.

Účinky CO₂ v koncentrácii vyššej ako 10 percent objemových, pozri časť 4.9.

Náhle prerušenie dlhotrvajúcej inhalačnej liečby môže vyvolať bledosť (vazokonstrikciu), zvýšenie krvného tlaku, intenzívne bolesti hlavy, závraty a vracanie.

Kryochirurgia:

Neočakávajú sa žiadne vedľajšie účinky.

Pediatrická populácia

Pozri nežiaduce účinky vyššie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Inhalácia

Pri inhalácii ≤ 10 percent objemových oxidu uhličitého sa môžu vyskytnúť nasledujúce symptómy: bolesti hlavy, tinitus, zvýšený krvný tlak, fyzické podráždenie, závraty a ospalosť. V závislosti od koncentrácie môže dôjsť aj k anestetickému účinku spojenému so stratou vedomia a môžu sa vyskytnúť kŕče.

Pri inhalácii 10-30 objemových percent oxidu uhličitého sa môžu vyskytnúť nasledujúce symptómy:

- Bezvedomie
- Zmeny EEG, kŕče
- Srdcové arytmie

Pri inhalácii 20 objemových percent oxidu uhličitého, môže dôjsť k bezvedomiu po 1-2 minútach. Po 25 sekundách inhalácie 30 objemových percent sa môže zvýšiť krvný tlak až na 200 mmHg (27 kPa) a môže dôjsť k srdcovým arytmiám sprevádzanými zmenami EEG.

Nadmerná resorpcia oxidu uhličitého počas insuflácie vyvoláva hyperkapniu a acidózu. Nedostatočná alebo chýbajúca respiračná kompenzácia môže vyvolať život ohrozujúce účinky na krvný obeh a výmenu plynov a v niektorých prípadoch môže viesť k plynovej embólii.

Inhalácia a insuflácia

V prípade náhleho výskytu nezvyčajnej arytmie, systolických a /alebo diastolických srdcových šelestov, akútneho srdcovo-obehového útlmu a náhleho poklesu koncentrácie oxidu uhličitého pri výdychu je potrebné počítať s plynovou embóliou, aj keď sa vyskytuje zriedka. Podanie oxidu uhličitého musí byť ihneď prerušené a musia byť vykonané príslušné zdravotné opatrenia (napr. intubácia a riadená ventilácia s vysokým alveolárnym minútovým objemom).

Keď je dlhšiu dobu blokovaný žilový spätný tok v dolných končatinách, v zriedkavých prípadoch možno očakávať trombózu a /alebo pľúcnu embóliu. Toto riziko je možné znížiť tradičnou perioperatívnou prevenciou tromboembólie a použitím antitrombotických pančúch počas zákroku.

Po prerušení podávania oxidu uhličitého zvyčajne dôjde k rýchlemu zlepšeniu. Pri typickej hypoxickej intoxikácii oxidom uhličitým je potrebná inhalácia kyslíka spolu s korekciou acidózy. Žiadne zvláštne antidotum neexistuje.

Musí byť brané do úvahy riziko prieniku plynu do ciev a možno tvorba plynových uzáverov v srdci a následný kardiovaskulárny kolaps. Pri ľavopravom posune (napr. pri otvorenom foramen ovale) môže dôjsť k cievnej mozgovej príhode alebo k letálnej plynovej embólii.

Kryochirurgia

Nadmerné použitie môže spôsobiť omrzliny.

Pediatrická populácia

Pozri text vyššie o predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá - medicínálne plyny, ATC skupina: V03AN02

Fyzikálno-chemické vlastnosti: Oxid uhčitý je bezfarebný stabilný a nehorľavý plyn s relatívnou molekulovou hmotnosťou 44,01. Relatívna hustota oxidu uhličitého je 1,53 a plyn sa teda hromadí nad zemou. V plynnom stave a pri atmosférickom tlaku a teplote $-78,5$ °C oxid uhčitý sublimuje vo forme snehu oxidu uhličitého (suchý ľad). Oxid uhčitý je možné skvapalniť pri teplote 20 °C pri tlaku nad 55 bar. Rozpustnosť oxidu uhličitého vo vode pri normálnom tlaku je 833 cm³/l. Pri 20 °C a tlaku 20 bar sa

rozpustnosť zvyšuje 14-krát.

Oxid uhličitý je prirodzenou zložkou vzduchu a zaberá 0,035 objemových percent.

Oxid uhličitý je konečným produktom aeróbného metabolizmu a tvorí sa v mitochondriách. V telesných bunkách a v organizme je parciálny tlak oxidu uhličitého regulovaný v úzkom rozmedzí. Aj malá zmena parciálneho tlaku oxidu uhličitého ($p\text{CO}_2$) teda môže vyvolať veľké fyziologické účinky. Oxid uhličitý stimuluje respiráciu zvýšením frekvencie a objemu respirácie. Pri zastavení prísunu oxidu uhličitého dochádza k rýchlej ventilácii. Účinky oxidu uhličitého na krvný obeh, tj. zvýšenie systolického objemu, tepovej frekvencie, krvného tlaku a srdcového minútového objemu je výsledkom vplyvu na srdce a krvné cievy a tiež na autonómny nervový systém. Oxid uhličitý dilatuje krvné cievy v mozgu a je silné koronárne vazodilatans. Pri terapeutickom použití oxidu uhličitého sa môže zhoršiť existujúci útlm centrálnej nervovej sústavy. Respiračná koncentrácia oxidu uhličitého nad 30-50 objemových percent povedie k narkóze oxidom uhličitým.

Účinky inhalácie oxidu uhličitého alebo jeho akumulácie v organizme do veľkej miery závisia na parciálnom tlaku dosiahnutom v krvi a tkanivách a tiež na trvaní a podmienkach expozície.

Mechanizmus účinku

Inhalácia: Oxid uhličitý sa podáva s cieľom stimulovať respiráciu. Zvýšenie oxidu uhličitého a pokles pH vedie k stimulácii chemoreceptorov a uľahčuje tak spontánnu respiráciu.

Oxid uhličitý sa používa na stimuláciu spontánnej respirácie počas normobarického podávania kyslíka. Arteriálna tenzia oxidu uhličitého predstavuje rovnováhu medzi vytvoreným a vylúčeným oxidom uhličitým plus vdychnutým oxidom uhličitým. Eliminácia oxidu uhličitého prebieha prevažne prostredníctvom ventilácie a vydechovaného vzduchu. Ak dôjde k zvýšeniu ventilácie, parciálny tlak oxidu uhličitého v krvi sa zníži (hypokapnia) a naopak, ak sa zníži ventilácia, zvýši sa parciálny tlak oxidu uhličitého v krvi (hyperkapnia). Dodaním alebo znížením množstva oxidu uhličitého do vdychovaného vzduchu počas anestézie či intenzívnej starostlivosti u pacientov na respirátoroch možno arteriálny alebo výdechový parciálny tlak kyslíka alebo oxidu uhličitého udržiavať na požadovanej úrovni tak, aby koncentrácia krvných plynov neovplyvňovala ventiláciu.

Insuflácia: Nebol pozorovaný žiadny farmakologický účinok. Oxid uhličitý sa insufluje s cieľom rozšíriť telesné dutiny a vytvoriť podmienky viditeľnosti počas vyšetrenia a liečby.

Kryochirurgia: Nebol pozorovaný žiadny farmakologický účinok. Oxid uhličitý sa používa iba ako mraziace médium.

Farmakodynamické účinky

Inhalácia: Stimulácia dýchania.

Insuflácia: Rozšírenie a teda vytvorenie podmienok viditeľnosti.

Kryochirurgia: Mraziace médium.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Inhalácia: Stimulácia dýchania. Riziko retencie oxidu uhličitého a acidózy.

Insuflácia: Riziko spojené so zvýšeným objemom a zvýšeným tlakom a potenciál pre prienik do tkanív (emfyzém alebo vaskulárna plynová embólia).

Kryochirurgia: Mraziace médium.

Pediatrická populácia

Farmakodynamické vlastnosti sú vo všetkých vekových skupinách rovnaké.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Keďže oxid uhličitý voľne difunduje, zmeny parciálneho tlaku a hodnoty pH rýchlo vedú tiež k intracelulárnym zmenám v krvi. Inhalácia oxidu uhličitého zvyšuje parciálny tlak oxidu uhličitého v arteriálnej krvi (PaCO_2) a znižuje hodnotu pH (respiračná acidóza). Počas hyperventilácie klesá PaCO_2 (hypokapnia), zvyšuje sa pH a následne dochádza k respiračnej alkalóze. Počas telesného metabolizmu v

ustálenom stave sa vytvorí približne 200 ml oxidu uhličitého/min, čo je desaťkrát viac ako počas fyzickej námahy. Oxid uhličitý rýchlo difunduje z bunky do krvného obehu, kde je primárne transportovaný vo forme bikarbonátov alebo chemicky viazaný na hemoglobín a plazmatické bielkoviny. V rozpustenej forme (2,4 až 2,7 objemových percent) je parciálny tlak v zmiešanej žilovej krvi 46 mmHg. Pri výdychu vydychujeme oxid uhličitý tvorený v tele. Parciálny tlak v alveolách zdravých jedincov je 40 ± 5 mmHg, čo zodpovedá parciálnemu tlaku oxidu uhličitého v zdravej arteriálnej krvi.

Všetky hodnoty arteriálneho PaCO₂ nad 6,1 kPa (46 mmHg) sú považované za patologické, avšak hyperkapnia pri 6,7 kPa môže vzniknúť dobrovoľným zadržaním dychu. Zdraví jedinci môžu túto hodnotu prekročiť prakticky len inhaláciou oxidu uhličitého. Pri inhalácii oxidu uhličitého sa arteriálny parciálny tlak môže veľmi rýchlo zvýšiť (30 objemových percent oxidu uhličitého zvýši PaCO₂ nad 27 kPa = 200 mmHg). Pri dýchaní endogénneho oxidu uhličitého je zvýšenie obmedzené na hodnotu približne 0,4 až 0,8 kPa/min (3-6 mmHg/min). Pacient s apnoe má PaCO₂ v priemere 5 mmHg/min.

Insuflácia oxidom uhličitým pri laparoskopických zákrokoch vedie k zvýšeniu PaCO₂ (asi 20-40 objemových percent) vplyvom peritoneálnej resorpcie, čo môže byť kompenzované vhodnou pľúcnou ventiláciou.

Absorpcia

Inhalácia: Absorbuje sa v pľúcach.

Insuflácia: Lokálne rozšírenie orgánovej dutiny, minimálny prienik do krvi prostredníctvom difúzie.

Kryochirurgia: Neuplatňuje sa

Distribúcia

Inhalácia: prenášané krvou, stimulácia chemoreceptorov.

Insuflácia: Neuplatňuje sa.

Kryochirurgia: Neuplatňuje sa

Biotransformácia

Inhalácia: Vydychovaná.

Insuflácia: Neuplatňuje sa.

Kryochirurgia: Neuplatňuje sa.

Eliminácia

Inhalácia: Vydychovaným vzduchom.

Insuflácia: Únik plynu z prirodzenej alebo chirurgicky vytvorenej dutiny.

Kryochirurgia: Neuplatňuje sa.

Linearita / nelinearita

Inhalácia: Účinky závislé od dávky.

Insuflácia: Neuplatňuje sa.

Kryochirurgia: Neuplatňuje sa

Farmakokinetické / farmakodynamické vzťahy

Inhalácia: Účinok závislý od dávky.

Insuflácia: Neuplatňuje sa.

Kryochirurgia: Neuplatňuje sa

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Inhalácia

Štúdie na zvieratách preukázali, že hyperventilácia indukovaná postupným zvyšovaním PaCO₂ môže

vyvolať koronárnu konstrikciiu s potenciálne nerovnováhou medzi rozvodom kyslíka a nárokmi naň a teda ischémiou myokardu a poruchou srdcovej činnosti.

Insuflácia

Štúdia s oxidom uhličitým v pneumoperitoneu boli vykonané u zvieracích druhov vrátane myší, koní, prasiat, psov a králikov. Aj napriek rôznej veľkosti a fyziologickej kapacity experimentálnych modelov je možné účinky zvýšeného tlaku všeobecne popísať, ale ich intenzita sa v závislosti od použitého zvieracieho modelu líši.

Boli hlásené respiračné zmeny (zvýšený pulmonálny arteriálny tlak, acidóza), hemodynamické zmeny (nízky srdcový výdaj, zvýšený priemerný arteriálny tlak a zvýšená periférna rezistencia) a účinky na pečeň a obličky vyvolané zníženým prietokom portálnej krvi a zvýšený oxidatívny stres, meraný cirkulujúcimi biomarkermi.

Náhodné vniknutie akéhokoľvek plynu do žilového systému počas chirurgického zákroku v pneumoperitoneu môže spôsobiť embóliu. Z údajov o plynovej embólii získaných na zvieratách sa zdá, vhodnejšie použitie oxidu uhličitého s relatívne vysokou rozpustnosťou v plazme, ako použitie iných plynov z nižšou rozpustnosťou v plazme, ktorá, ako sa zdá, je spojená s vyšším rizikom fatálneho výsledku. V prehľadných článkoch na tému možných účinkov nádorového ochorenia na pneumoperitoneum, ktoré je nezávislé na insuflovanom plyne, napr. indukcia portálnych metastáz a rozšírenie v peritoneu, bol vyslovený záver, že plynom indukovaná laparoskopia má v porovnaní s laparotomiou určité výhody aj nevýhody, ktoré je potrebné zvážiť s ohľadom na cieľové populácie pacientov.

V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že chirurgický zákrok, ktorý je nezávislý na insuflovanom plyne, sám o sebe prispieva k uvoľneniu nádorových buniek do systémového obehu. U zvierat je rozšírenie nádoru horšie po laparoskopii s oxidom uhličitým ako po laparotómii, zatiaľ čo opatrenia proti zvýšenému rozšíreniu tumoru by mali byť vykonané nezávisle na tom, aký plyn je pri indukcii pneumoperitonea použitý. Súhrnné články v predklinickej literatúre podporujú klinické odporúčania, že počas laparoskopických operácií a ďalších miniinvazívnych zákrokov musia byť subjekty starostlivo monitorované.

Mrazová deštrukcia tkaniva (kryochirurgia)

Táto metóda sa používa po desaťročia a v predklinickej literatúre neboli nájdené žiadne problémy o bezpečnosti použitia oxidu uhličitého ako mraziaceho média.

Posúdenie rizika pre životné prostredie (ERA)

Napriek tomu, že použitie oxidu uhličitého v lekárskejších indikáciách prispieva k skleníkovému efektu len málo, má sa zabrániť zbytočnému úniku. Má sa používať dobre tesniaci rozvodný systém a minimálne množstvo oxidu uhličitého potrebného na dosiahnutie požadovaného výsledku insufláciou plynu. Príslušní zdravotnícki odborníci musia byť školení v použití a technickej manipulácii s tlakovými fľašami obsahujúcimi medicínálne plyny (pozri časť 6.6) a s technickým vybavením používaným pri insuflácii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pri uchovávaní fliaš naplnených medicínalnými plynmi je potrebné vziať do úvahy nasledujúce bezpečnostné opatrenia:

- Používajte originálnu fľašu a fľašu majte stále uzatvorenú.
- Skladovací priestor musí byť čistý, suchý, dobre vetraný a bez horľavých materiálov, aby boli plynové fľaše udržiavané v čistote až do použitia.
- Fľaše sa majú skladovať na mieste, ktoré je vhodné a schválené na skladovanie medicínalných plynov.
- Počas skladovania sa majú fľaše chrániť pred vetrom, dažďom a priamym slnečným žiarením.
- Výstražné upozornenia, ktoré zakazujú fajčiť a používať otvorený oheň, musia byť umiestnené na viditeľnom mieste.
- V skladovacom priestore nie je dovolené fajčiť, používať otvorený plameň alebo horľavé materiály.
- Fľaše sa musia skladovať pri teplote -20 °C až $+40\text{ °C}$. Fľaše môžu byť krátkodobo vystavené teplotám do $+60\text{ °C}$.
- Fľaše musia byť chránené proti úderom a pádu (napr. v automobiloch prepravujúcich fľaše). Skladovanie je zakázané na schodiskách, v chodbách, priechodoch a miestach pobytu osôb.
- Plné a prázdne tlakové fľaše sa musia skladovať oddelene.
- Tlakové fľaše obsahujúce iné druhy plynov sa musia uchovávať oddelene.
- Ak sú fľaše vybavené uzávermi, je potrebné, aby tieto boli počas skladovania a dodávky namontované.
- Obsluha musí byť upozornená na miesto uloženia a nevyhnutné informácie.
- Riadenie zásob musí byť v súlade so zásadou First in - First out (FIFO)

Okrem vyššie uvedených opatrení je nutné dodržiavať národné legislatívne požiadavky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Skvapalnený medicínalný oxid uhličitý sa plní do fliaš na stlačený plyn z chróm-molybdénovej oceli s objemom 5 l, 10 l, 14 l, 20 l, 27 l, 40 l, 50 l osadených pochrómovaným mosadzným štandardným uzatváracím alebo RPV ventilom (ventil zvyškového tlaku). Ventil je vybavený krytom.

Valcová časť fľaše je biela a horná zaoblená časť fľaše je sivá.

Súhrn použitých fliaš na medicínalný oxid uhličitý, ich veľkosť a typov ventilov je uvedený nižšie:

Objem tlakovej fľaše v [l] vody	Materiál ventilu	Typ ventilu	Materiál fľaše	Hmotnosť náplne v [kg]	Objem Carbónu dioxidu (oxidu uhličitého) v [l] pri tlaku 1 bar a teplote 15 °C
5	Uzatvárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	3,7	2002
5	Uzatvárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	3,7	2002
10	Uzatvárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	7,5	4058
10	Uzatvárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	7,5	4058
14	Uzatvárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	10	5410

14	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	10	5410
20	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	15	8115
20	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	15	8115
27	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	20	10820
27	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	20	10820
40	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	30	16230
40	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	30	16230
50	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	Štandardný	Oceľ	37,5	20288
50	Uzavárací ventil z pochrómovanej mosadze	RPV	Oceľ	37,5	20288

Skutočný obsah plynu (hmotnosti náplne) sa určuje vážením tak, že hmotnosť obalu fľaše (vyrazená na fľaši) sa odpočíta od nameranej hmotnosti, napr.:

32 kg (nameraná hmotnosť) - 25 kg (hmotnosť obalu) = 7 kg plynu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekmi

Pri fľašiach naplnených medicínalnym plynom sa musia dodržiavať tieto pokyny (pozri tiež časť 4.4).

- Medicínálne plyny sa môžu používať iba na lekárske účely podľa zoznamu indikácií.
- S fľašami má manipulovať len odborne vyškolený personál.
- Pred každým použitím zaistíte dostatočné množstvo produktu, ktoré umožnia dokončenie plánovanej liečby (pre výpočet pozri časť 6.5).
- Pri používaní nefajčite a vyvarujte sa otvoreného ohňa alebo horľavých materiálov.
- Na mieste použitia (nie skladovanie v mieste spotreby) sa môžu nachádzať iba fľaše potrebné pre nepretržité podávanie.
- Fľaše nesmú byť premaľované, nesmú byť poškodené a ani mať odstránené štítky.
- Používajte iba technické vybavenie, ktoré je vhodné pre konkrétny produkt, plánovaný tlak a teplotu. V prípade pochybností sa obráťte na dodávateľa plynu.
- Inhalačné pomôcky (napr. nosové okuliare, dýchacie masky, trubice) sa majú vybrať podľa druhu aplikácie.
- Fľaše sa majú používať vo zvislej polohe.
- Pred pripojením fľaše sa majú zabezpečiť, že nedôjde k spätnému toku z potrubia do fľaše.
- Používajte iba regulátory určené pre oxid uhličitý.
- Dodržujte pokyny na prevádzku tohto zariadenia. Pripojenie musí byť chránené pred znečistením.

- Ventily sa majú otvárať pomaly, rovnomerne a úplne.
- Nikdy nepoužívajte olej ani mazivá, a to ani v prípade, že je ťažké otvoriť ventil zásobníka alebo pripojiť regulátor.
- S ventilmi a sprievodným zariadením manipulujte čistými rukami.
- Skontrolujte netesnosť podľa príslušných pokynov vhodnými metódami (sprej pre detekciu netesnosti).
- Netesnosť ventilov alebo armatúr je sa majú odstrániť len výmenou pôvodných dielov.
- Po použití alebo počas dlhších prestávok v aplikácii plynu musia byť všetky zostavy uzavreté.
- S fľašami sa môže manipulovať a skladovať, len v uzavretej polohe a s nasadeným uzáverom ventilu.
- Vyvarujte sa kontaminácie fľaše (napr. preniknutím vody alebo vlhkosti).
- Fľaše alebo súvisiace súčasti sa majú čistiť iba vhodnými čistiacimi prostriedkami.
- Vo fľaši musí stále byť ponechaný minimálny tlak, aby sa zabránilo kontaminácii.
- Po použití musí byť ventil uzatvorený a regulátor odtlakovaný.
- V prípade núdzovej situácie sa má zabrániť odtoku medicínalného plynu uzatvorením príslušného ventilu na fľaši (viď návod na obsluhu).
- Preprava medicínalných plynov musí byť v súlade s miestnymi predpismi. Nesprávne použitie fliaš alebo plnenie zákazníkom alebo treťou stranou nie je povolené.
- Zmeny, opravy fliaš, ventilov a iného technického vybavenia môže vykonávať len odborník.

Príprava na použitie

- Odstráňte kryt fľašového ventilu.
- Používajte iba odberové zariadenie určené pre daný druh plynu. Pred pripojením regulátora je potrebné skontrolovať čistotu prípojky fľaše a všetky nečistoty utrieť čistou látkou.
- Aby nedošlo k poškodeniu zariadenia, nepoužívajte žiadne nástroje.
- Pred otvorením ventilu sa uistite, že pripojené zariadenia (napr. regulátor, prietokomer) sú v správnej polohe, a zaistíte, aby boli uzavreté. Tlakový regulátor musí byť odtlakovaný.
- Pomaly otáčajte uzatváracím ventilom proti smeru hodinových ručičiek, aby ste naplno otvorili ventil.
- Ventil musí byť otvorený pomaly, aby sa znížilo riziko nehody.
- V prípade úniku uzatvorte ventil a odpojte regulátor tlaku. Poškodené fľaše musia byť skladované jasne označené a vrátené dodávateľovi.

Preprava fliaš

Väčšie fľaše treba prepravovať s použitím príslušných typov vozíkov. Osobitnú pozornosť treba venovať tomu, aby nedošlo k náhodnému uvoľneniu pripojených zariadení.

Medicínalný oxid uhličitý nemožno použiť po dátume expirácie, viď informácie na fľaši. Použitie medicínalného oxidu uhličitého z čiastočne vyprázdnenej fľaše je možné do dátumu expirácie. Prázdne alebo čiastočne vyprázdnené fľaše je potrebné vrátiť distribútorovi.

Použitie u pediatrickej populácie

Neexistujú žiadne zvláštne opatrenia na použitie alebo iné zaobchádzanie u pediatrickej populácie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

SIAD Slovakia spol. s r.o.
Rožňavská 17
831 04 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0303/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022