

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Oxid uhličitý medicínální Linde 100 % medicínální plyn, zkapalněný

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Carbonei dioxidum (CO₂) – 100 % (V/V)

Tento přípravek neobsahuje žádné pomocné látky – viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Medicínální plyn, zkapalněný.

Carbonei dioxidum je bezbarvý. Při nízké koncentraci je to plyn bez zápachu. Při vyšších koncentracích má ostrý nakyslý zápach. Přípravek obsahuje carbonei dioxidum 100 % (V/V) ve formě plynu zkapalněného pod tlakem (asi 44 bar při 15 °C).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Oxid uhličitý medicínální Linde je indikován:

- Jako aditivum (5 až 8 objemových procent CO₂) k čistému kyslíku pro stimulaci spontánní respirace během normobarického podání kyslíku, např. při neodkladné léčbě intoxikace oxidem uhelnatým (CO) nebo pro prevenci hypokapnie při hyperventilaci.
- Jako plynné médium pro vytvoření podmínek viditelnosti při endoskopických zákrocích ve spodních částech gastrointestinálního traktu.
- Jako plynné médium pro vytvoření podmínek viditelnosti při laparoskopických operacích a miniinvazivních zákrocích.
- Jako insuflační plyn během rentgenu dutých orgánů a dutin.
- Jako mrazicí médium při kryochirurgii (např. odstraňování bradavic).

Přípravek je indikován pro všechny věkové skupiny

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Když se oxid uhličitý používá na inhalaci, plyn se mísí s kyslíkem. Koncentrace oxidu uhličitého by měla být 5-8 objemových procent. Pro klinické a experimentální studie jsou možné vyšší koncentrace.

Při vyšetření tělních dutin se oxid uhličitý (100 objemových procent) používá pro insuflaci.

Oxid uhličitý (100 objemových procent) se používá jako mrazicí médium v kryochirurgii.

Tato procedura se může využít pro drobné kožní léze, např. bradavice, a to jednoduchým bodovým kontaktem (např. vatovou tyčinkou) nebo rozsáhleji při léčbě povrchových kožních změn (např. povrchové omrzliny většího rozsahu) s použitím vybavení vhodného pro kryochirurgii.

Při invazivnějších změnách tkání s penetrací do hlubších vrstev tkáně (např. léčba rakoviny děložního čípku nebo prekancerózních změn tkáně) musí být použito vybavení vhodné pro kryochirurgii.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost inhalace u dětí nebyla stanovena.

Dávkování při insuflaci a kryochirurgii, viz výše.

Způsob podání

Inhalace

Doporučená dávka je 5 objemových procent oxidu uhličitého v kyslíku. Množství, frekvence podávání a doba trvání léčby musí být upraveny odborným lékařem. Koncentrace inhalovaného oxidu uhličitého by neměla překročit 8 objemových procent. Inhalační léčba by měla být prováděna pouze odborným lékařem. Směs plynů obsahující oxid uhličitý a kyslík se vytvoří smícháním plynů pomocí vhodného zařízení a musí být podávána zařízením vhodným pro anestézii.

Insuflace

Insuflace musí být provedena pomocí automaticky řízeného insuflačního systému, které přinejmenším umožňuje průběžné zobrazení toku plynu a tlak v insuflované dutině. Množství plynu, rychlost a doba trvání insuflace musí být individuálně upravena lékařem, který je za zákrok zodpovědný.

Insuflací dolní části břicha a oblasti třísel a hrudníku oxidem uhličitým se doporučuje provádět v celkové anestézii a při řízené ventilaci. Při vyšetřování břišních dutin musí být použito vhodné zařízení. Musí být nalezen nejnižší účinný nitrobřišní tlak, který obvykle nepřesahuje 12-15 mmHg. Doporučuje se použít nejnižší vnitrobřišní tlak, který umožňuje dostatečnou expozici operačního pole. Při insuflacii hrudníku by nitrohrudní tlak měl být nastaven na 6 mmHg a průtok plynu na 1,0 l/min. Vyšší tlak při vyšším průtoku plynu může způsobit léze v mediastinu nebo snížení minutového srdečního výdeje.

Riziko embolie může být sníženo předplněním zařízení na začátku vyšetření. Musí být zajištěno, že oxid uhličitý je dostatečně ohřátý a zvlhčený. Pro ochranu před bakteriálními infekcemi a kontaminanty plynu musí být u výstupu zařízení na straně pacienta použit vhodný filtr. Musí být bráno v úvahu riziko hyperkapnie. Vzniku hyperkapnie lze zamezit příslušným dohledem a kontrolními opatřeními (tj. zvýšením minutového respiračního objemu).

Při použití pro zobrazení musí být přívod plynu prováděn vhodným zařízením, které je určeno pro použití s oxidem uhličitým jako kontrastním médiem.

Kryochirurgie

Pro jednoduchý bodový kontakt se mohou použít např. vatové tyčinky. Při jiných způsobech podání musí použít zařízení vhodné pro kryochirurgii

4.3 Kontraindikace

Nejsou žádné absolutní kontraindikace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění pro skladování, viz bod 6.4, a pokyny ohledně zvláštních opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním, viz bod 6.6.

Zkapalněný oxid uhličitý musí být podáván pouze lékařem nebo školeným personálem.

Oxid uhličitý v tlakové lahvi je pod tlakem, ve zkapalněné formě.

Vypouštěný plyn může vlivem náhlého a rychlého otevření ventilu znovu zkapalnět a při kontaktu s kůží může způsobit nekrózu z omrzlin.

Při manipulaci a použití kapalného oxidu uhličitého je třeba mít na sobě ochranný oděv (ochranné brýle a rukavice). Tlakové lahve s kapalným oxidem uhličitým musí být během používání ve vertikální poloze.

Oxid uhličitý nahrazuje kyslík ve vzduchu. Kdykoli se používá oxid uhličitý, je nutné zajistit řádné větrání.

Před použitím oxidu uhličitého je v následujících případech třeba důkladného lékařského vyšetření:

- Onemocnění dýchacích cest, obstrukce dýchacích cest, snížená funkce plic

- Pulmonální arteriální hypertenze
- Acidóza
- Srdeční arytmie
- Ischemická choroba srdeční
- Srdeční selhání
- Hypovolémie

Během zákroku musí být průběžně monitorována saturace krve kyslíkem (např. pulzní oxymetrií).

Inhalační terapie by neměla být nasazována u starších pacientů s chronickým astmatem nebo jiným onemocněním plic.

Během insuflace dutin oxidem uhličitým za jakýmkoli účelem stabilizace by měl být podán pouze požadovaný objem, ve kterém mohou být objem, rychlost a doba trvání insuflace individuálně stanoveny a řízeny.

U hypovolemických pacientů musí být insuflace (vedoucí ke kapnoperitoneu) prováděna po vhodné náhradě objemu a s nejvyšší opatrností, protože může dojít k útlumu krevního oběhu.

Po frakturách kostí nesmí být prováděna insuflace kloubních dutin kvůli zvýšenému riziku plynové embolie.

Pediatrická populace

Existují omezené klinické údaje, které se výslovně zabývají použitím oxidu uhličitého pro inhalaci, insuflaci a kryochirurgii u pediatrické populace.

Insuflace ve spojení s laparoskopickým chirurgickým zákrokem je nicméně pro pediatrické použití dobře popsána. Endoskopie dolní části gastrointestinálního traktu u dětí při podezření na gastrointestinální poruchy, jako je Crohnova choroba, je klinickou rutinou. Kryochirurgie u dětí je také klinickou rutinou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Během současného podání léků s účinkem na CNS (např. analgetik nebo anestetik) může být vlivem příjmu oxidu uhličitého omezena stimulace dýchacích center. Riziko je zejména u pacientů s hyperkapnií. Vyšší koncentrace oxidu uhličitého v kombinaci s anestetiky a katecholaminy může způsobit srdeční arytmii. Inhalace oxidu uhličitého může mít vliv na dávkování a účinek svalových relaxans a antihypertenziv.

Při použití oxidu uhličitého v kryochirurgii nejsou žádné farmakokinetické lékové interakce.

Pediatrická populace

Pro pediatrickou populaci neexistují žádné konkrétní údaje.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Zkušenosti týkající se užití medicijního oxidu uhličitého v těhotenství jsou velmi omezené. Studie u zvířat neprokázaly žádný přímý ani nepřímý účinek na fertilitu (viz bod 5.3).

V případě, že není žádná lékařsky neodkladná potřeba, během těhotenství by použití medicijního oxidu uhličitého mělo být z preventivních důvodů vyloučeno.

V zásadě se doporučuje, aby laparoskopie s použitím kapnoperitonea byla prováděna pouze v druhém trimestru kvůli riziku poškození plodu. Pokud se laparoskopie provádí v třetím trimestru, důrazně se doporučuje monitorování srdce plodu.

Doporučuje se vzít v úvahu pokyny Evropské asociace pro endoskopickou chirurgii (EAES).

Kojení

Během použití oxidu uhličitého nebo bezprostředně po jeho použití se nesmí kojit.

Fertilita

Neexistují žádné studie, které by zkoumaly účinek oxidu uhličitého na fertilitu nebo časný embryonální vývoj.

4.7 Účinky na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje

Před opuštěním nemocnice pacient nesmí vykazovat známky stresu nebo jakékoli zbytkové účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky uvedené v tomto bodu jsou odvozeny z veřejně dostupné vědecké lékařské literatury a postmarketingových údajů o bezpečnosti.

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); nejsou známy (z dostupných údajů nelze určit).

Vnitřní použití – insuflace:

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy a symptomy

Časté: emfyzém, pneumotorax

Poruchy a symptomy kůže a podkožní tkáň

Časté: tvorba emfyzému, skrotálního emfyzému a subkutánního emfyzému během insuflace kloubní dutiny.

Výsledky zvýšení tlaku v břiše

Srdeční poruchy a srdeční symptomy

Časté: plynová embolie v důsledku oběhové nestability, oslabení žilního toku, oslabení minutového srdečního objemu vlivem oslabení předtížení a zvýšení dotížení a vagové reakce vyvolané peritoneálními dilaceracemi.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy a symptomy

Časté: zvýšení nitrohrudního tlaku, snížení pulmonální kapacity a funkční reziduální kapacity.

Výsledky nadměrné resorpce oxidu uhličitého:

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy a symptomy

Časté: hyperkapnie a respirační acidóza

Srdeční poruchy a srdeční symptomy

Časté: arytmie, stimulace sympatiku s centrální vazokonstrikcí.

Inhalace směsi oxid uhličitý-kyslík:

Pokud je obsah CO₂ v inhalované směsi plynů 2,5 %

Srdeční poruchy a srdeční symptomy

Časté: zvýšení tepové frekvence, zvýšení srdečního výdeje, hypertenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy a symptomy

Časté: zvýšení respirační frekvence a respiračního minutového objemu.

Pokud je obsah CO₂ v inhalované směsi 5-8 %.

Psychiatrické poruchy

Časté: úzkost

Poruchy a symptomy nervového systému

Časté: bolesti hlavy, závratě a pocit na omdlení

Poruchy a symptomy ucha a labyrintu

Časté: tinnitus

Pro srdeční onemocnění: hypertenze, zvýšení tepové frekvence

V případě onemocnění dýchacího traktu, hrudi a hrudního koše

Časté: dušnost

Nežádoucí účinky mohou být snadno omezeny snížením příjmu CO₂ a podáním čistého kyslíku. Žádné zvláštní antidotum neexistuje.

Účinky CO₂ v koncentraci vyšší než 10 procent objemových, viz oddíl 4.9.

Náhlé přerušení déletrvajících inhalačních léčeb může vyvolat bledost (vazokonstrikci), zvýšení krevního tlaku, intenzivní bolesti hlavy, závratě a zvracení.

Kryochirurgie:

Neočekávají se žádné vedlejší účinky.

Pediatrická populace

Viz nežádoucí účinky výše.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Inhalace

Při inhalaci ≤ 10 procent objemových oxidu uhličitého se mohou vyskytnout následující symptomy: bolesti hlavy, tinnitus, zvýšený krevní tlak, fyzické podráždění, závratě a ospalost. V závislosti na koncentraci může dojít také k anestetickému účinku spojenému se ztrátou vědomí a mohou se vyskytnout křeče.

Při inhalaci 10-30 objemových procent oxidu uhličitého se mohou vyskytnout následující symptomy:

- Bezvědomí
- Změny EEG, křeče
- Srdeční arytmie

Po 1-2 minutách, kdy je inhalováno 20 objemových procent oxidu uhličitého, může dojít k bezvědomí. Po 25 sekundách inhalace 30 objemových procent se může zvýšit krevní tlak až na 200 mmHg (27 kPa) a může dojít k srdečním arytmiím doprovázeným změnami EKG.

Nadměrná resorpce oxidu uhličitého během insuflace vyvolává hyperkapnii a acidózu. Nedostatečná nebo chybná respirační kompenzace může vyvolat život ohrožující účinky na krevní oběh a výměnu plynů a v některých případech může vést k plynové embolii.

Inhalace a insuflace

V případě náhlého výskytu neobvyklé arytmie, systolických a/nebo diastolických srdečních šelestů, akutního srdečně-oběhového útlumu a náhlého poklesu koncentrace oxidu uhličitého při výdechu je třeba počítat s plynovou embolií, i když se vyskytuje zřídka. Podání oxidu uhličitého musí být ihned přerušeno a musí být provedena příslušná klinická opatření (např. intubace a řízná ventilace s vysokým alveolárním minutovým objemem).

Když je delší dobu blokován žilní zpětný tok v dolních končetinách, ve vzácných případech lze očekávat trombozu a/nebo plicní embolii. Toto riziko lze snížit tradiční perioperativní prevencí tromboembolie a použitím antitrombotických punčoch během zákroku.

Po přerušení podávání oxidu uhličitého obvykle dojde k rychlému zlepšení. Při typické hypoxické intoxikaci oxidem uhličitým je třeba inhalace kyslíku spolu s korekcí acidózy. Žádné zvláštní antidotum neexistuje.

Musí být bráno v úvahu riziko průniku plynu do cév a možná tvorba plynových uzávěrů v srdci a následný kardiovaskulární kolaps. Při levo-pravém zkratu (např. při otevřeném foramen ovale) může dojít k mrtvici nebo letální plynové embolii.

Kryochirurgie

Nadměrné použití může způsobit omrzliny.

Pediatrická populace

Viz text výše o předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: všechny jiné terapeutické přípravky - medicínální plyny, ATC kód: V03AN02

Fyzikálně-chemické vlastnosti: Oxid uhličitý je bezbarvý stabilní a nehořlavý plyn s relativní molekulovou hmotností 44,01. Relativní hustota oxidu uhličitého je 1,53 a plyn se tedy hromadí nad zemí. V plynném stavu a při atmosférickém tlaku a teplotě -78,5 °C oxid uhličitý sublimuje ve formě sněhu oxidu uhličitého (suchý led). Oxid uhličitý je možné zkapalnit při teplotě 20 °C při tlaku nad 55 bar. Rozpustnost oxidu uhličitého ve vodě při normálním tlaku je 833 cm³/l. Při 20 °C a tlaku 20 bar se rozpustnost zvyšuje 14krát.

Oxid uhličitý je přirozenou složkou vzduchu a zaujímá 0,035 objemových procent.

Oxid uhličitý je konečným produktem aerobního metabolismu a tvoří se v mitochondriích. V tělesných buňkách a v organismu je parciální tlak oxidu uhličitého regulován v úzkém rozmezí. I malá změna parciálního tlaku oxidu uhličitého (pCO₂) tedy může vyvolat velké fyziologické účinky. Oxid uhličitý stimuluje respiraci zvýšením frekvence a objemu respirace. Při zastavení přísunu oxidu uhličitého dochází k rychlé ventilaci. Účinky oxidu uhličitého na krevní oběh, tj. zvýšení systolického objemu, tepové frekvence, krevního tlaku a srdečního minutového objemu je výsledkem vlivu na srdce a krevní cévy a také na autonomní nervový systém. Oxid uhličitý dilatuje krevní cévy v mozku a je silné koronární vazodilatans. Při terapeutickém použití oxidu uhličitého se může zhoršit stávající útlum centrální nervové soustavy. Respirační koncentrace oxidu uhličitého nad 30-50 objemových procent povede k narkóze oxidem uhličitým.

Účinky inhalace oxidu uhličitého nebo jeho akumulace v organismu do velké míry závisí na parciálním tlaku dosaženém v krvi a tkáních a také na trvání a podmínkách expozice.

Mechanismus účinku

Inhalace: Oxid uhličitý se podává s cílem stimulovat respiraci. Zvýšení obsahu oxidu uhličitého a pokles pH vede ke stimulaci chemoreceptoru a usnadňuje tak spontánní respiraci.

Oxid uhličitý se používá pro stimulaci spontánní respirace během normobarického podání kyslíku. Arteriální tenze oxidu uhličitého představuje rovnováhu mezi vytvořeným a vyloučeným oxidem uhličitým plus vdechnutým oxidem uhličitým. Eliminace oxidu uhličitého probíhá převážně prostřednictvím ventilace a vydechovaného vzduchu. Pokud je ventilace snižena, parciální tlak oxidu

uhličitého v krvi klesne (hypokapnie) a naopak, tj. pokud je ventilace snižená, parciální tlak oxidu uhličitého se zvýší (hyperkapnie). Dodáním oxidu uhličitého do vdechovaného vzduchu během anestézie či intenzivní péče u pacientů na respirátorech nebo snížením jeho obsahu lze arteriální nebo výdechový parciální tlak kyslíku nebo oxidu uhličitého udržovat na požadované úrovni tak, aby koncentrace krevních plynů neovlivňovala ventilaci.

Insuflace: Nebyl pozorován žádný farmakologický účinek. Oxid uhličitý se insuluje s cílem rozšířit tělesné dutiny a vytvořit podmínky viditelnosti během vyšetření a léčby.

Kryochirurgie: Nebyl pozorován žádný farmakologický účinek. Oxid uhličitý se používá pouze jako mrazicí médium.

Farmakodynamické účinky

Inhalace: Stimulace respirace.

Insuflace: Rozšíření a tedy vytvoření podmínek viditelnosti.

Kryochirurgie: Mrazicí médium.

Klinická účinnost a bezpečnost

Inhalace: Stimulace respirace. Riziko retence oxidu uhličitého a acidózy.

Insuflace: Riziko spojené se zvýšeným objemem a zvýšeným tlakem a potenciál pro průnik do tkání (emfyzém nebo vaskulární plynová embolie).

Kryochirurgie: Mrazicí médium.

Pediatrická populace

Farmakodynamické vlastnosti jsou ve všech věkových skupinách stejné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jelikož oxid uhličitý volně difunduje, změny parciálního tlaku a hodnoty pH rychle vedou také k intracelulárním změnám v krvi. Inhalace oxidu uhličitého zvyšuje parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi (PaCO_2) a snižuje hodnotu pH (respirační acidóza). Během hyperventilace klesá PaCO_2 (hypokapnie), zvyšuje se pH a následně dochází k respirační alkalóze. Během tělesného metabolismu v ustálením stavu se vytvoří přibližně 200 ml oxidu uhličitého/min, což je desetkrát více než během fyzické námahy. Oxid uhličitý rychle difunduje z buňky do krevního oběhu, kde je primárně transportován ve formě bikarbonátu nebo chemicky vázán na hemoglobin a plazmatické bílkoviny. V rozpuštěné formě (2,4 až 2,7 objemových procent) je parciální tlak ve smíšené žilní krvi 46 mmHg. Při výdechu vydechujeme oxid uhličitý přítomný v těle. Parciální tlak v alveolu zdravých jedinců je 40+/5 mmHg, což odpovídá parciálnímu tlaku oxidu uhličitého ve zdravé arteriální krvi.

Všechny hodnoty arteriálního PaCO_2 nad 6,1 kPa (46 mmHg) jsou považovány za patologické, nicméně hyperkapnie při 6,7 kPa může vzniknout dobrovolným zadržením dechu. Zdraví jedinci mohou této hodnoty dosáhnout prakticky jen inhalací oxidu uhličitého. Při inhalaci oxidu uhličitého se arteriální parciální tlak může velmi rychle zvýšit (30 objemových procent oxidu uhličitého zvýší PaCO_2 nad 27 kPa = 200 mmHg). Při dýchání endogenního oxidu uhličitého je zvýšení omezeno na hodnotu přibližně 0,4 až 0,8 kPa/min (3-6 mmHg/min). Pacient s apnoe má PaCO_2 v průměru 5 mmHg/min.

Insuflace oxidem uhličitým při laparoskopických zákrocích vede ke zvýšení PaCO_2 (asi 20-40 objemových procent vlivem peritoneální resorpce, což může být kompenzováno přiměřenou plicní ventilací).

Absorpce

Inhalace: Absorbuje se v plicích.

Insuflace: Lokální rozšíření orgánové dutiny, minimální průnik do krve prostřednictvím difuze.

Kryochirurgie: Neuplatňuje se.

Distribuce

Inhalace: Přenášen krví, stimulace chemoreceptorů.

Insuflace: Neuplatňuje se.
Kryochirurgie: Neuplatňuje se.

Biotransformace

Inhalace: Vydechován.
Insuflace: Neuplatňuje se.
Kryochirurgie: Neuplatňuje se.

Eliminace

Inhalace: Vydechovaným vzduchem.
Insuflace: Únik plynu z přirozené nebo chirurgicky vytvořené dutiny.
Kryochirurgie: Neuplatňuje se.

Linearita/nelinearita

Inhalace: Účinky závislé na dávce.
Insuflace: Neuplatňuje se.
Kryochirurgie: Neuplatňuje se.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Inhalace: Účinek závislý na dávce.
Insuflace: Neuplatňuje se.
Kryochirurgie: Neuplatňuje se.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Inhalace

Studie na zvířatech prokázaly, že hyperventilace indukovaná postupným zvyšováním PaCO₂ může vyvolat koronární konstrikci s potenciální nerovnováhou mezi rozvodem kyslíku a nároky na něj a tedy mezi ischemií myokardu a poruchou srdeční činnosti.

Insuflace

Studie s oxidem uhličitým v pneumoperitoneu byly provedeny u zvířecích druhů včetně potkanů, myší, koní, prasat, psů a králíků. I přes různou velikost a fyziologickou kapacitu experimentálních modelů je možné účinky zvýšeného tlaku obecně popsat, ale jejich intenzita se v závislosti na použitém zvířecím modelu liší.

Byly hlášeny respirační změny (zvýšený pulmonální arteriální tlak, acidóza), hemodynamické změny (nízký srdeční výdej, zvýšený průměrný arteriální tlak a zvýšená periferní rezistence) a účinky na játra a ledviny vyvolané sníženým průtokem portální krve zvýšeným oxidativním stresem, měřeným cirkulujícími biomarkery.

Náhodné vniknutí jakéhokoli plynu do žilního systému během chirurgického zákroku v pneumoperitoneu může způsobit embolii. Z údajů ze studií na zvířatech vyplývá, že účinky plynové embolie hovoří pro použití oxidu uhličitého s relativně vysokou rozpustností v plazmě než pro použití jiných plynů s nižší rozpustností v plazmě, která, jak se zdá, je spojena s vyšším rizikem fatálního výsledku.

V rámci výzkumu ohledně potenciálních účinků pneumoperitonea, nezávisle na insuflovaném plynu, na nádorové onemocnění, např. indukce portálních metastáz a rozšíření v peritoneu, byl vysloven závěr, že plynem indukovaná laparoskopie má v porovnání s laparotomií určité výhody i nevýhody, které je třeba zvážit s ohledem na cílové populace pacientů.

Ve studiích na zvířatech se ukázalo, že chirurgický zákrok, nezávisle na insuflovaném plynu, sám o sobě přispívá k uvolnění nádorových buněk do systémového oběhu. U zvířat je rozšíření nádoru horší po laparoskopii s oxidem uhličitým než po laparotomii, zatímco opatření proti zvýšenému rozšíření tumoru by měla být provedena nezávisle na tom, jaký plyn je při indukci pneumoperitonea použit.

Souhrnné články v preklinické literatuře podporují klinické doporučení, že během laparoskopických operací a dalších miniinvazivních zákroků musí být subjekty pečlivě monitorovány.

Mrazová destrukce tkáně (kryochirurgie)

Tato metoda se používá po desetiletí a v preklinické literatuře nebyly nalezeny žádné problémy vztahující se k bezpečnosti použití oxidu uhličitého jako mrazicího média.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Přesto, že použití oxidu uhličitého v lékařských indikacích přispívá ke skleníkovému efektu jen málo, mělo by se zabránit zbytečnému úniku. Mělo by se používat dobře těsnící rozvodný systém a minimální množství oxidu uhličitého potřebného k dosažení požadovaného výsledku insuflace plynem. Příslušní zdravotničtí odborníci musí být školeni v použití a technické manipulaci s tlakovými lahvemi obsahujícími medicínálními plyny (viz bod 6.6) a s technickým vybavením používaným při insuflaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Nevztahuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Při uchování lahví na stlačený plyn naplněných medicínálními plyny je třeba vzít v úvahu následující bezpečnostní opatření:

- Je třeba používat originální lahev, která musí být stále zajištěná proti pádu.
- Skladovací prostor musí být čistý, suchý, dobře větraný a bez hořlavých materiálů, aby byly lahve na stlačený plyn udržovány v čistotě až do použití.
- Lahve na stlačený plyn je třeba skladovat na místě, které je vhodné a schválené pro skladování medicínálních plynů.
- Během skladování je třeba lahve je chránit před větrem, deštěm a přímým slunečním zářením.
- Varovná upozornění zakazující používání otevřeného plamene a kouření musí být umístěna na viditelném místě.
- Ve skladovacím prostoru není dovoleno kouřit, používat otevřený plamen nebo hořlavé materiály.
- Lahve musí být skladovány při teplotě od -40 °C do + 65 °C.
- Lahve musí být chráněny proti úderům a pádu (např. v automobilech přepravujících lahve). Skladování je zakázáno na schodištích, v chodbách, průchodech a místech pobytu osob.
- Plné a prázdné lahve na stlačený plyn je třeba skladovat odděleně.
- Lahve obsahující různé druhy plynů musí být skladovány odděleně.
- Pokud jsou lahve vybaveny ochrannými kloboučky, musí být během skladování a dodávky namontované.
- Obsluha musí být upozorněna na místo uložení a na nezbytné informace.
- Řízení zásob musí být v souladu se zásadou „první dovnitř první ven“ (tj First In First Out, FIFO).
- Kromě výše uvedených údajů je nutné dodržovat požadavky uvedené v bezpečnostních listech a související právní předpisy.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Medicínální oxid uhličitý je dodáván zkapalněný pod tlakem v opakovaně plnitelných lahvích na stlačený plyn různých velikostí. Plnicí tlak lahví na stlačený plyn je 190 nebo 250 bar při 15 °C.

Barevné označení lahví na stlačený plyn splňuje normu ČSN EN 1089-3 (šedá horní zaoblená část lahve, bílá válcová část lahve).

Maximální obsah plynu je většinou odvozen od hmotnosti náplně (například 0,75 kg/l), která je vyražena na lahvi. Skutečný obsah plynu se určuje vážením tak, že hmotnost obalu lahve (vyražena na lahvi) se odečte od naměřené hmotnosti, např.:

32 kg (naměřená hmotnost) - 25 kg (hmotnost obalu) = 7 kg plynu.

Používají se následující druhy lahví:

Zkapalněný medicínální oxid uhličitý se plní do lahví na stlačený plyn / svazků lahví na stlačený plyn z chrommolybdenové oceli nebo hliníku o objemu 2 l, 2,7 l, 7 l, 8 l, 10 l, 14 l, 20 l, 27 l, 40 l, 50 l, 12×50 l osazených pochromovaným mosazným uzavíracím ventilem nebo jehlovým ventilem z chromniklové oceli. Ventil je vybaven pojistkou a krytem. Válcová část lahve je bílá a horní zaoblená část lahve je šedá.

Objem lahve (l)	2	2,7	7	8	10	14 [#]	14 ^{##}	20	27	40	50	12×50
Hmotnost lahve s náplní (kg)	1,5	2	5	6	7,5	10	10	15	20	30	37,5	450
Plnicí objem při atmosférickém tlaku a 15 °C (m ³)	0,81	1,08	2,71	3,25	4,06	5,41	5,41	8,12	10,82	16,23	20,29	243,5

průměr 140 mm

průměr 204 mm

Zkapalněný medicínální oxid uhličitý pod tlakem se také plní do lahví s ventilem GENIE o objemu 10 l a 20 l, které se skládají z ocelové tlakové nádoby opatřené povlakem z uhlíkových vláken a ventilem zbytkového tlaku. Lahev je uzavřena v pevném krytu z polyethylenu s vysokou hustotou odolným proti povětrnostním vlivům. Lahev GENIE je opatřena zřetelným barevným kroužkem, který udává, jaký plyn obsahuje.

Objem lahve (l)	10	20
Hmotnost lahve s náplní (kg)	7,5	14,3
Plnicí objem při atmosférickém tlaku a 15 °C (m ³)	4,06	7,74

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

U lahví na stlačený plyn naplněných medicínálním plynem musí být dodrženy následující pokyny (viz také bod 4.4).

- Medicínální plyny se smí používat pouze pro lékařské účely podle seznamu indikací.
- S lahvemi smí manipulovat pouze odborně vyškolený personál.
- Před každým použitím zajistěte dostatečné množství přípravku, které umožní dokončení plánované léčby (výpočet viz bod 6.5).
- Při používání nekuřte a vyvarujte se otevřeného ohně nebo hořlavých materiálů.

- Na místě použití (nikoli skladování v místě spotřeby) se smí nacházet pouze lahve na stlačený plyn potřebné pro nepřetržité podávání.
- Lahve nesmí být přemalované, nesmí mít poškozené ani odstraněné štítky.
- Používejte pouze technické vybavení, které je vhodné pro speciální přípravek, daný tlak a danou teplotu. V případě pochybností se obraťte na dodavatele plynu.
- Inhalační pomůcky (např. nosní kanyla, dýchací masky, trubice) je třeba vybrat podle druhu aplikace.
- Lahve se musí používat ve svislé poloze.
- Před připojením lahve je třeba zajistit, že nedojde ke zpětnému toku z potrubí do lahve.
- Používejte pouze regulátory určené pro oxid uhličitý.
- Dodržujte pokyny k provozu tohoto zařízení. Připojení musí být chráněno před znečištěním.
- Ventily se musí otevírat pomalu, rovnoměrně a úplně.
- Nikdy nepoužívejte olej ani maziva, a to ani v případě, že je obtížné otevřít ventil lahve na stlačený plyn nebo připojit regulátor.
- S ventily a doprovodným zařízením manipulujte čistými rukama.
- Zkontrolujte netěsnost podle příslušných pokynů vhodnými metodami (sprej pro detekci netěsnosti). Netěsnost ventilů nebo armatur je třeba odstranit pouze výměnou původních dílů.
- Po použití nebo během delších přestávek v aplikaci plynu musí být všechny sestavy uzavřeny.
- S lahvemi se smí manipulovat a skladovat je pouze v uzavřené poloze a s nasazeným uzávěrem ventilu.
- Vyvarujte se kontaminace lahve (např. proniknutím vody nebo vlhkosti).
- Lahve nebo související součásti se musí čistit pouze vhodnými čistícími prostředky.
- V lahvi musí být vždy ponechán minimální tlak, aby se zabránilo kontaminaci.
- Po použití musí být ventil uzavřen a regulátor odtlakován.
- V případě nehody je třeba zabránit úniku medicijního plynu uzavřením příslušného ventilu na lahvi (viz příslušný návod k obsluze).
- Převaha medicijních plynů musí být v souladu s místními předpisy. Nesprávné použití lahví nebo plnění zákazníkem nebo třetí stranou není povoleno.
- Změny, opravy lahví, ventilů a jiného technického vybavení smí provádět pouze odborník.

Příprava k použití

- Odstraňte kryt lahvového ventilu.
- Používejte pouze vhodný regulátor. Před připojením regulátoru je třeba zkontrolovat čistotu přípojky lahve a veškeré nečistoty otřít čistou látkou.
- Aby nedošlo k poškození zařízení, nepoužívejte žádné nástroje.
- Před otevřením ventilu se ujistěte, že připojená zařízení (např. regulátor, průtokoměr) jsou ve správné poloze, a zajistěte, aby byla uzavřena. Tlakový regulátor se musí odtlakovat.
- Pomalu otáčejte uzavíracím ventilem proti směru hodinových ručiček, abyste ventil úplně otevřeli. Ventil se musí otevírat pomalu, aby se snížilo riziko nehod.
- V případě úniku uzavřete ventil a odpojte regulátor tlaku. Poškozené lahve musí být skladovány na jasně označeném místě a musí být vráceny dodavateli.

Převaha lahví

- Větší lahve se musí přepravovat vhodnými typy vozíků. Zvláštní pozornost musí být věnována tomu, aby nedošlo k náhodnému uvolnění připojených zařízení.

Medicijní oxid uhličitý nelze použít po uplynutí doby použitelnosti, viz informace na lahvi. Použití medicijního oxidu uhličitého z částečně vyprázdněné lahve je možné do data expirace. Prázdne nebo částečně vyprázdněné lahve se musí vrátit distributorovi.

Použití u pediatrické populace

Není zde žádné omezení pro likvidaci přípravku nebo jiné zacházení s přípravkem u dětské populace.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Linde Gas a.s.
U Technoplynu 1324
198 00 Praha 9, Kyje
Česká republika
Telefon: 272 100 111
Fax: 272 100 232

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

89/200/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

24. 1. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 8. 2019