

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dioxid de carbon Linde 100 % gaz medicinal lichefiat

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Dioxid de carbon (CO₂) 100 % (v/v)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMĂ FARMACEUTICĂ

Gaz medicinal, lichefiat.

Dioxidul de carbon este incolor. În concentrații scăzute, gazul este inodor. În concentrații mai mari, acesta are un miros puternic, acid. Produsul constă din dioxid de carbon 100% (v/v) în formă de gaz lichefiat sub presiune (aproximativ 44 bar la 15 °C).

4. CARACTERISTICI CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dioxid de carbon Linde este indicat:

- Ca adjuvant (5 - 8% CO₂ procente volumetric) la oxigenul pur, pentru stimularea respirației spontane în timpul administrării oxigenului normobar, de exemplu pentru tratamentul de urgență al intoxicației cu monoxid de carbon sau pentru prevenirea hipocapniei în cazul hiperventilației.
- Ca mediu gazos, pentru ameliorarea vizibilității, în cadrul procedurilor endoscopice pentru examinarea tractului gastro-intestinal inferior.
- Ca mediu gazos, pentru ameliorarea vizibilității, în cadrul procedurilor laparoscopice și al procedurilor chirurgicale minim invazive.
- Pentru insuflare, în timpul examinării cu raze X a organelor cavitare și a cavităților corporale.
- Ca mediu de înghețare în timpul intervențiilor criochirurgicale (de exemplu îndepărtarea verucilor).

Tratamentul este indicat pentru toate grupele de vârstă.

4.2. Doze și mod de administrare

Doze

Când dioxidul de carbon este utilizat pentru inhalare, gazul este amestecat cu oxigen. Concentrația dioxidului de carbon trebuie să fie de 5-8 procente volumetric. Este posibilă utilizarea de concentrații mai mari în studii clinice și experimentale.

În cazul examinărilor cavităților corporale dioxidul de carbon este utilizat pentru insuflare (100 procente volumetric).

Dioxidul de carbon (100 procente volumetric) este utilizat ca agent de înghețare în criochirurgie. Această procedură poate fi utilizată pentru leziuni cutanate minore, cum ar fi în cazul verucilor, prin contact direct (de exemplu cu tampoane de bumbac); pentru tratamentul modificărilor dermice

superficiale (de exemplu, înghețarea superficială a unei zone mai extinse) se recomandă utilizarea unor echipamente special concepute pentru proceduri criochirurgicale.

Pentru schimbări ale țesuturilor cu caracter mai invaziv, însoțite de penetrare în straturile mai profunde ale țesuturilor (de exemplu pentru tratamentul cancerului de col uterin și a modificărilor precanceroase ale țesuturilor), se impune utilizarea unor echipamente specifice special concepute pentru proceduri criochirurgicale.

Copii și adolescenți

Nu există date suficiente cu privire la siguranța și eficacitatea inhalării la copii și adolescenți.

Pentru dozajele utilizate pentru insuflare și criochirurgie, consultați textul de mai sus.

Mod de administrare

Inhalare

Doza recomandată este de 5 procente volumetric de dioxid de carbon în oxigen. Cantitatea, frecvența administrării și durata tratamentului trebuie să fie adaptate individual, de către un specialist.

Concentrația dioxidului de carbon nu trebuie să depășească 8 procente volumetric. Tratamentul prin inhalare trebuie să fie administrat exclusiv de către un specialist. Amestecul de dioxid de carbon și oxigen este obținut prin amestecarea gazelor cu ajutorul echipamentelor speciale destinate acestei proceduri și trebuie să fie administrat cu echipamente speciale utilizate în anestezie.

Insuflare

Insuflarea trebuie să fie efectuată cu ajutorul unui sistem de insuflare controlat automat, care să asigure cel puțin afișarea continuă a debitului și a presiunii gazului în cavitatea în care se efectuează insuflarea. Cantitatea de gaz, viteza și durata insuflării trebuie să fie adaptate individual de către medicul care efectuează procedura.

Se recomandă ca insuflarea dioxidului de carbon în zona abdominală inferioară, în zona inghinală și în zona toracică să fie efectuată sub anestezie generală și în condiții de ventilație controlată. La examinarea cavităților abdominale se recomandă utilizarea unui dispozitiv special conceput pentru această operațiune. Se recomandă utilizarea celei mai scăzute presiuni intraabdominale care este eficientă, de obicei aceasta nu depășește 12-15 mmHg. Se recomandă utilizarea celei mai scăzute presiuni intraabdominale care permite o expunere adecvată a câmpului chirurgical.

Când se efectuează insuflarea de gaz în zona toracică, presiunea intratoracică trebuie să fie setată la 6 mmHg, iar debitul de gaz la 1,0 l/minut. O presiune mai ridicată și un debit mai mare de gaz pot provoca leziuni mediastinale sau reducerea acută a debitului cardiac.

Riscul de embolie gazoasă poate fi redus prin pre-umplerea dispozitivului la începutul examinării. Trebuie să vă asigurați că dioxidul de carbon este încălzit și umezit suficient. Se recomandă utilizarea unui filtru adecvat plasat la nivelul orificiului de intrare în organismul pacientului, pentru protecția împotriva infecțiilor bacteriene și a agenților patogeni care puteau contamina gazul. De asemenea, trebuie evaluat riscul de hipercapnie. Apariția hipercapniei poate fi prevenită prin măsuri de supraveghere și control adecvate (respectiv prin creșterea debitului respirator de repaus).

Atunci când se utilizează pentru proceduri imagistice, gazul trebuie să fie administrat cu ajutorul unui dispozitiv special conceput pentru utilizarea dioxidului de carbon ca mediu de contrast.

Criochirurgie

Pentru contact direct se vor utiliza tampoane din bumbac. Pentru alte modalități de administrare, se recomandă utilizarea de echipamente special concepute pentru proceduri criochirurgicale.

4.3 Contraindicații.

Nu există nici o contraindicație absolută pentru terapia cu dioxid de carbon.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.

Pentru măsuri de precauție speciale pentru depozitare, vezi pct. 6.4, iar pentru instrucțiuni cu privire la măsurile speciale de precauție legate de eliminare și de alte operațiuni de manipulare a medicamentului, vezi pct. 6.6.

Dioxidul de carbon lichefiat trebuie să fie administrat numai de către un medic sau de personalul instruit corespunzător.

Dioxidul de carbon din butelii este lichefiat și sub presiune.

Când robinetul este deschis brusc și rapid, gazul eliberat poate deveni lichid, iar când intră în contact cu pielea, acesta poate cauza degerături însoțite de necroză.

Se recomandă purtarea de articole de îmbrăcăminte de protecție (ochelari de protecție și mănuși) atunci când manipulați sau utilizați dioxid de carbon medicinal. Buteliile care conțin dioxid de carbon trebuie să fie în poziție verticală în timpul utilizării.

Dioxidul de carbon înlocuiește oxigenul din aer. Se impune asigurarea unei ventilări adecvate atunci când se utilizează dioxid de carbon.

Înainte de utilizarea dioxidului de carbon și în cazul în care oricare dintre următoarele afecțiuni este prezentă, se impune efectuarea unei evaluări medicale amănunțite:

- Afecțiuni respiratorii, obstrucție respiratorie, funcție pulmonară limitată
- Hipertensiune arterială pulmonară
- Acidoză
- Aritmie cardiacă
- Boală arterială coronariană
- Insuficiență cardiacă
- Hipovolemie

Saturația oxigenului din sânge trebuie monitorizată în permanență (de exemplu cu ajutorul unui pulsoximetru) pe toată durata intervenției.

Se va evita terapia cu inhalare la pacienții vârstnici care suferă de astm bronșic sau de alte afecțiuni pulmonare.

În timpul insuflării de dioxid de carbon în cavitățile corporale pentru stabilizare, se recomandă administrarea exclusivă a volumului necesar pentru care viteza, volumul și durata insuflării pot fi identificate și controlate individual.

La pacienții cu hipovolemie, insuflarea (cu capnoperitoneu) trebuie să fie efectuată numai după înlocuirea volumului adecvat și cu foarte mare atenție, deoarece există riscul apariției deprimării circulatorii.

Nu se recomandă efectuarea procedurilor de insuflare în cavitățile articulare după fracturile osoase, deoarece există un risc ridicat de formare a emboliilor gazoase.

Copii și adolescenți

Datele date clinice cu privire la utilizarea dioxidului de carbon pentru inhalare, insuflare și crio-chirurgie la copii și adolescenți sunt limitate.

Cu toate acestea, utilizarea insuflării în intervenții chirurgicale laparoscopice este frecventă la pacienții pediatrici. Examinarea părții inferioare a tractului gastro-intestinal la copiii suspecți de afecțiuni gastro-intestinale cum ar fi boala Crohn este, de asemenea, o examinare clinică de rutină. Intervențiile crio-chirurgicale fac parte, de asemenea, din rutina clinică la copii și adolescenți.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În timpul administrării concomitente a medicamentelor cu acțiune asupra SNC (de exemplu analgezice și anestezice), stimularea centrului respirator poate fi afectată de aportul de dioxid de carbon. Acest risc este prezent mai ales la pacienții care suferă de hipercapnie. Concentrația mai ridicată de dioxid de carbon din sânge, în combinație cu anestezicele și catecolaminele, poate provoca aritmii cardiace.

Inhalarea dioxidului de carbon poate influența dozarea și efectele medicamentelor miorelaxante și antihipertensive.

Nu există interacțiuni farmacocinetice atunci când dioxidul de carbon este utilizat în intervenții criochirurgicale.

Copii și adolescenți

Nu există date specifice cu privire la copii și adolescenți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele legate de utilizarea dioxidului de carbon medicinal în timpul sarcinii sunt foarte limitate. Studiile la animale nu au indicat prezența efecte adverse directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

Din motive de precauție, administrarea acestui medicament trebuie să fie evitată în timpul sarcinii, dacă nu există motive medicale urgente care să justifice utilizarea acestuia.

În principiu, se recomandă ca intervențiile laparoscopice cu utilizarea capnoperitoneului să fie efectuate numai în cel de-al doilea trimestru de sarcină, din cauza riscului de afectare a fătului. Dacă se efectuează intervenții laparoscopice în timpul celui de-al treilea trimestru, se recomandă monitorizarea cordului fetal.

Se recomandă să se ia în considerare orientările Asociației Europene pentru Chirurgie Endoscopică (EAES).

Alăptarea

Nu se recomandă alăptarea în timpul administrării de dioxid de carbon sau în apropierea zonelor în care se administrează dioxid de carbon.

Fertilitatea

Nu există studii care să examineze efectele utilizării dioxidului de carbon asupra fertilității sau asupra dezvoltării embrionare timpurii.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacientul nu trebuie să prezinte semne de suferință sau alte efecte reziduale înainte de a părăsi spitalul.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse enumerate în această secțiune au fost extrase din literatura medicală de specialitate aflată în domeniul public și după supravegherea ulterioară punerii pe piață.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100 - < 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000 - < 1/100$); rare ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Utilizare internă - insuflare:

Tulburări și simptome respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: emfizem, pneumotorax

Tulburări și simptome cutanate și subcutanate

Frecvente: emfizem, emfizem scrotal, formarea unui emfizem subcutanat în timpul insufllării în cavitatea articulară.

Efectele creșterii presiunii intraabdominale

Tulburări cardiace și simptome cardiace

Frecvente: embolie gazoasă asociată cu instabilitate circulatorie, reducerea fluxului de sânge venos, scăderea volumului cardiac cauzată de scăderea presarcinii și de creșterea postsarcinii, reacții vagale cauzate de dilacerările peritoneale.

Tulburări și simptome respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: creșterea presiunii intratoracice, scăderea capacității pulmonare și a capacității reziduale funcționale.

Efectele resorbției excesive de dioxid de carbon:

Tulburări și simptome respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: hipercapnie și acidoză respiratorie

Tulburări cardiace și simptome cardiace

Frecvente: aritmie, stimulare a sistemului nervos simpatic însoțită de vasoconstricție centrală.

Inhalarea amestecului de dioxid de carbon-oxigen:

În cazul în care conținutul de CO₂ al amestecului de gaze inhalate este de 2,5%

Tulburări cardiace și simptome cardiace

Frecvente: creșterea pulsului, creșterea debitului cardiac, hipertensiune arterială

Tulburări și simptome respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: creșterea frecvenței respiratorii și a debitului respirator de repaus.

În cazul în care conținutul de CO₂ al amestecului de gaze inhalate este de 5-8%

Tulburări psihice

Frecvente: anxietate

Tulburări ale sistemului nervos și simptome

Frecvente: cefalee, amețeli

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: tinitus

Pentru boli cardiace: hipertensiune arterială, creșterea pulsului

În cazul afecțiunilor tractului respirator și toracice

Frecvente: dificultăți de respirație

Reacțiile adverse pot fi reduse cu ușurință prin reducerea aportului de CO₂ și prin administrarea de oxigen pur. Nu există un antidot specific.

Pentru efectele concentrației de CO₂ de peste 10 procente volumetrică, vezi pct.4.9.

Se va evita întreruperea bruscă după inhalarea prelungită, deoarece aceasta poate conduce la paloare (vasoconstricție), creșterea tensiunii arteriale, dureri de cap puternice, amețeli și vărsături.

Criochirurgie:

Nu există reacții adverse preconizate.

Copii și adolescenți

A se vedea reacțiile adverse de mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

4.9 Supradozaj.

Inhalare

La inhalarea de dioxid de carbon $\leq 10\%$ se pot manifesta următoarele simptome: cefalee, tinitus, tensiune arterială ridicată, iritație fizică, amețeli și somnolență. În funcție de concentrație, este posibil să apară și un efect anestezic însoțit de pierderea conștienței și chiar convulsii spastice.

La inhalarea de dioxid de carbon 10-30% pot apărea următoarele simptome:

- Pierderea conștienței
- Modificări EEG, spasme
- Aritmie cardiacă

Pierderea conștienței se poate produce după 1-2 minute de inhalare de dioxid de carbon 20% (procente volumetrice). Tensiunea arterială poate crește până la 200 mmHg (27 kPa) și se pot produce aritmii cardiace însoțite de modificări EEG la 25 de secunde de la inhalarea dioxidului de carbon 30% (procente volumetrice).

Resorbția excesivă de dioxid de carbon poate cauza hipercapnie și acidoză în timpul insuflării. În cazul insuficienței respiratorii sau a absenței respirației, circulația și schimbul de gaze pot fi afectate de reacții adverse acute, care pot pune viața în pericol și pot conduce chiar la apariția de embolii gazoase, în unele cazuri.

Inhalare și insuflare

În cazul instalării bruște a aritmiilor neobișnuite, a zgomotelor cardiace sistolice și/sau diastolice, a deprimării cardio-circulatorii acute sau a scăderii bruște a concentrației de dioxid de carbon la sfârșitul expirului se va suspiciiona prezența emboliei gazoase, deși aceasta apare rar. Administrarea dioxidului de carbon trebuie să fie întreruptă imediat și se vor adopta măsuri adecvate de natură medicală (respectiv intubare și ventilație controlată cu debit de repaus alveolar ridicat).

Când întoarcerea venoasă este blocată la nivelul membrilor inferioare o perioadă mai lungă de timp, este posibil să apară tromboză și/sau embolie pulmonară, în cazuri rare. Acest risc poate fi redus prin profilaxia tradițională a tromboembolismului perioperator și prin purtarea unor ciorapi compresivi medicinali în timpul tratamentului.

De obicei, ameliorarea apare rapid după întreruperea administrării dioxidului de carbon. În intoxicația hipoxică tipică cu dioxid de carbon se impune administrarea de oxigen prin inhalare, însoțită de corectarea acidozei. Nu există niciun antidot specific cunoscut.

Se impune recunoașterea riscului de pătrundere accidentală a bulelor de gaz în circulația sanguină; care pot cauza așa-numitul efect „gas - lock” la nivel cardiac, care conduce la colaps cardiovascular. În cazul unui șunt stânga-dreapta (de exemplu, în cazul unui foramen ovale patent), este posibilă producerea unui accident vascular cerebral sau a unei embolii gazoase letale.

Criochirurgie

Administrarea în cantități prea mari poate cauza leziuni, prin expunerea la temperaturi scăzute, de tip degerături.

Copii și adolescenți

A se vedea secțiunea cu privire la supradozaj de mai sus.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse terapeutice - gaze medicinale. Cod ATC: V03AN02

Proprietăți fizico-chimice: Dioxidul de carbon este un gaz incolor, stabil și neinflamabil, inodor, cu o greutate moleculară relativă de 44,01. Densitatea relativă a dioxidului de carbon este de 1,53 și, prin urmare, acesta se acumulează deasupra nivelului solului. În stare gazoasă și la presiune atmosferică, dioxidul de carbon sublimază formând zăpadă din dioxid de carbon (gheață uscată) la o temperatură de -78,5°C. Dioxidul de carbon poate fi lichefiat la o temperatură de 20°C, în condiții unei presiuni care depășește 55 bar. Solubilitatea în apă a dioxidului de carbon este de 833 cm³/l în condiții de presiune normală. La 20°C și 20 bari, solubilitatea acestuia crește de 14 ori.

Dioxidul de carbon este o componentă naturală a aerului, fiind prezent într-un procent volumetric de 0,035.

Dioxidul de carbon este produsul final al metabolismului aerobic și este produs la nivelul mitocondriilor. Presiunea parțială a dioxidului de carbon este reglată în celulele organismului și în interiorul organismului. Prin urmare, chiar și o schimbare nesemnificativă a presiunii parțiale a dioxidului de carbon (pCO₂) poate avea efecte fiziologice semnificative. Dioxidul de carbon stimulează respirația prin creșterea frecvenței și a volumului respirației. Ventilația rapidă se produce prin oprirea administrării dioxidului de carbon. Efectul dioxidului de carbon asupra circulației, respectiv creșterea volumului cardiac, a pulsului, a tensiunii arteriale și a debitului cardiac de repaus este rezultatul impactului asupra inimii și asupra vaselor de sânge, precum și asupra sistemului nervos autonom. Dioxidul de carbon dilată vasele de sânge cerebrale, acesta fiind un puternic vasodilatator coronarian. În cazul utilizării terapeutice a dioxidului de carbon, este posibilă agravarea deprimării sistemului nervos central preexistentă. O concentrație a dioxidului de carbon de peste 30-50% (procente volumetrice) va conduce la narcoză indusă de dioxidul de carbon. Efectele inhalării sau a acumulării de dioxid de carbon în organism depind în mare măsură de presiunea parțială din sânge și din țesuturi, precum și de durata expunerii și de condițiile în care se produce aceasta.

Mecanismul de acțiune.

Inhalare: Dioxidul de carbon este administrat pentru a stimula respirația. Creșterea nivelului de dioxid de carbon și scăderea pH-ului vor conduce la o intensificare a stimulilor transmiși către chimioreceptori și, prin urmare, vor facilita respirația spontană.

Dioxidul de carbon este utilizat pentru stimularea respirației spontane în timpul administrării de oxigen normobar. Tensiunea de dioxid de carbon la nivelul arterelor reprezintă echilibrul dintre dioxidul de carbon produs și cel eliminat, la care se adaugă dioxidul de carbon inspirat. Eliminarea dioxidului de carbon se produce în principal prin ventilație și prin aerul expirat. Dacă ventilația este intensificată, presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge va scădea (hipocapnie) și invers, respectiv dacă ventilația este scăzută, presiunea parțială a dioxidului de carbon din sânge va crește (hipercapnie). Prin suplimentarea sau reducerea cantității de dioxid de carbon din aerul inspirat în timpul anesteziei și în timpul îngrijirilor acordate în secția de terapie intensivă, la pacienții conectați la aparate de ventilație, presiunea arterială sau presiunea parțială a oxigenului la sfârșitul expirului sau presiunea parțială a dioxidului de carbon pot fi menținute la nivelurile dorite, astfel încât nivelurile gazelor din sânge să nu influențeze ventilația.

Insuflare: Nu se urmărește obținerea niciunui efect farmacologic. Dioxidul de carbon este insuflat pentru creșterea volumului cavităților corporale și pentru a ameliora vizibilitatea în timpul investigațiilor și tratamentelor.

Criochirurgie: Nu se urmărește obținerea niciunui efect farmacologic. Dioxidul de carbon este utilizat exclusiv ca agent de înghețare.

Efecte farmacodinamice

Inhalare: Stimularea respirației.

Insuflare: Dilatare și, prin urmare, ameliorarea vizibilității.

Criochirurgie: Agent de înghețare.

Eficacitate și siguranță clinică

Inhalare: Stimularea respirației. Risc de retenție a dioxidului de carbon și de acidoză.

Insuflare: Riscuri asociate cu creșterea volumului și creșterea presiunii și potențial de formare de bule de gaz la nivelul țesuturilor (emfizem sau embolii gazoase vasculare).

Criochirurgie: Agent de înghețare.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacodinamice sunt identice pentru toate grupele de vârstă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Deoarece dioxidul de carbon difuzează liber, modificările presiunii parțiale și ale valorii pH-ului conduc rapid și la modificări intracelulare în sânge. Inhalarea dioxidului de carbon contribuie la o creștere a presiunii parțiale a dioxidului de carbon în sângele arterial (PaCO_2) și la o scădere a valorii pH-ului (acidoză respiratorie). În timpul hiperventilației, PaCO_2 (hipocapnie) scade, pH-ul crește și, prin urmare, se produce alcaloza respiratorie. În timpul metabolizării corporale în stare staționară se generează aproximativ 200 ml dioxid de carbon/minut, respectiv de zece ori mai mult decât în timpul efortului fizic. Dioxidul de carbon difuzează rapid din celule în sânge, unde este transportat în principal sub formă de bicarbonat sau se leagă la hemoglobină și la proteinele plasmatiche. În forma sa dizolvată (2,4 - 2,7 procente volumetrice), presiunea parțială din sângele venos mixt este de 46 mmHg. Atunci când expirăm, expirăm dioxidul de carbon generat în organism. Presiunea parțială la nivelul alveolelor este de 40 ± 5 mmHg la persoanele sănătoase, ceea ce corespunde valorii presiunii parțiale a dioxidului de carbon în sângele arterial la persoanele sănătoase.

Orice valoare a PaCO_2 arteriale de peste 6,1 kPa (46 mmHg) este considerată a fi patologică; cu toate acestea, trebuie să se țină seama de faptul că o hipercapnie de 6,7 kPa poate fi obținută prin reținerea deliberată a respirației. Practic, persoanele sănătoase pot depăși această valoare doar dacă inhalează dioxid de carbon. La inhalarea dioxidului de carbon, presiunea parțială arterială poate crește foarte rapid (o cantitate de dioxid de carbon de 30% procente volumetrice contribuie la o creștere a PaCO_2 de peste 27 kPa = 200 mmHg). Când se inhalează dioxid de carbon endogen, creșterea este limitată la o valoare de aproximativ 0,4 - 0,8 kPa/minut (3-6 mmHg/minut). Un pacient apneic are o PaCO_2 medie de 5 mmHg/minut.

Insufierea dioxidului de carbon în cadrul intervențiilor laparoscopice va conduce la o creștere a PaCO_2 (aproximativ 20-40 procente volumetrice datorită resorbției peritoneale, care ar putea fi compensată printr-o ventilație pulmonară adecvată.

Absorbție

Inhalare: Absorbit în plămâni.

Insufiere: Dilatare locală a cavității, absorbție minoră în sânge, prin difuzie.

Criochirurgie: Nu este cazul.

Distribuire

Inhalare: Transportat de sânge și stimulare a chemoreceptorilor.

Insufiere: Nu este cazul.

Criochirurgie: Nu este cazul.

Biotransformare

Inhalare: Expirat.

Insufiere: Nu este cazul.

Criochirurgie: Nu este cazul.

Eliminare

Inhalare: Aer expirat.

Insufiere: Trecerea gazului prin orificiul anatomic sau chirurgical.

Criochirurgie: Nu este cazul.

Liniaritate/non-liniaritate

Inhalare: Efecte dependente de doză.

Insufiere: Nu este cazul.

Criochirurgie: Nu este cazul.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Inhalare: Efecte legate de doză.

Insuflare: Nu este cazul.

Criochirurgie: Nu este cazul.

5.3 Date preclinice privind siguranța

Inhalare

Studiile la animale au arătat că hiperventilația indusă prin creșterea progresivă a PaCO₂ poate determina constricția coronariană însoțită de un potențial dezechilibru între eliberarea de oxigen și necesarul de oxigen, urmată de ischemia miocardică și de afectarea funcției cardiace.

Insuflare

S-au efectuat studii legate de pneumo-peritoneul cauzat de dioxid de carbon la diferite specii de animale, inclusiv șobolan, șoarece, cal, porc, câine și iepure. Cu toate că există diferențe între modelele experimentale sub aspectul dimensiunilor și al capacităților fiziologice, efectele presiunii crescute au putut fi descrise în general, existând însă variații ale intensității în funcție de modelul animal utilizat. S-au constatat modificări respiratorii (creșterea presiunii la nivelul arterelor pulmonare, acidoza), modificări hemodinamice (scăderea debitului cardiac, creșterea tensiunii arteriale medii și rezistența periferică crescută) și efecte hepatice și renale, determinate de debitul sanguin redus din sistemul port și de stresul oxidativ crescut, măsurat cu ajutorul biomarkerilor circulatori.

Introducerea accidentală a oricărui gaz în sistemul venos în timpul intervențiilor chirurgicale cu necesarul de pneumo-peritoneu poate provoca o embolie. Efectele emboliilor gazoase par să susțină, așa cum o sugerează datele studiilor la animale, utilizarea dioxidului de carbon cu o solubilitate plasmatică destul de ridicată, comparativ cu alte gaze cu o solubilitate plasmatică mai scăzută, care par să fie asociate unui risc de letalitate mai ridicat.

O analiză a efectelor potențiale ale pneumoperitoneului asupra cancerului, oricare ar fi gazul insuflat, (spre exemplu, prin inducerea metastazelor în zona de amplasare a portului și prin diseminarea peritoneală), a concluzionat că există unele avantaje și dezavantaje ale laparoscopiei cu gaz, comparativ cu laparotomia, care trebuie să fie luate în considerare la anumite grupe de pacienți vizate. În studiile la animale, indiferent de gazul insuflat, procedura în sine este factor de metastazare la locul de amplasare a portului și de introducere a celulelor tumorale în circulația sistemică. În studiile la animale, diseminarea tumorilor este mai pronunțată după laparoscopia cu dioxid de carbon decât după laparotomie, dar se impune adoptarea măsurilor de precauție pentru evitarea diseminării tumorilor, indiferent de gazul utilizat în timpul inducerii pneumoperitoneului. Analiza literaturii preclinice de specialitate confirmă recomandarea clinică conform căreia subiecții trebuie să fie atent monitorizați în timpul intervențiilor chirurgicale laparoscopice și al altor intervenții chirurgicale minim invazive.

Distrugerea țesuturilor prin înghețare (Criochirurgie)

Această metodologie a fost utilizată timp de zeci de ani și în literatura preclinică de specialitate nu există probleme legate de siguranță cu privire la utilizarea dioxidului de carbon ca agent de înghețare.

Evaluarea riscurilor pentru mediu (ERM)

Deși aportul la generarea efectului de seră prin utilizarea dioxidului de carbon pentru proceduri medicale este redus, se impune depunerea de eforturi pentru a evita eliberarea inutilă de dioxid de carbon în atmosferă. Se recomandă utilizarea de sisteme cu tubulaturi etanșe și o cantitate minimă de dioxid de carbon necesară pentru a obține rezultatul dorit, în cazul procedurilor de insuflare de gaz. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie instruiți cu privire la utilizarea și manipularea buteliilor cu gaz medicinal (vezi pct. 6.6) și a echipamentului tehnic utilizat pentru insuflare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE.

6.1 Lista excipienților.

Fără excipienți.

6.2 Incompatibilități.

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate.

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Se recomandă luarea în considerare a următoarelor măsuri de siguranță atunci când depozitați butelii cu gaze medicinale:

- Butelia trebuie să fie utilizată și păstrată într-un loc sigur în permanență.
- Zona de depozitare trebuie să fie curată, uscată, bine ventilată și fără materiale inflamabile, astfel încât buteliile de gaz să poată fi păstrate curate până la utilizare.
- Buteliile trebuie să fie depozitate într-un loc adecvat, dedicat depozitării gazelor medicinale.
- Buteliile trebuie să fie protejate de vânt, ploaie și de expunerea la lumina directă a soarelui când se află la exterior.
- Notificările de avertizare cu privire la interzicerea utilizării flăcărilor deschise și a fumatului trebuie să fie amplasate într-un loc vizibil.
- Fumatul și utilizarea flăcărilor deschise sau a materialelor inflamabile în zona de depozitare sunt interzise.
- Buteliile trebuie depozitate la o temperatură cuprinsă între -40°C și $+65^{\circ}\text{C}$.
- Buteliile trebuie protejate împotriva loviturilor și a căderilor (de exemplu în vehiculul care transportă buteliile).
- Se interzice depozitarea buteliilor pe scări, coridoare, în zone de trecere și în zone de staționare.
- Buteliile pline trebuie să fie depozitate separat de cele goale.
- Buteliile care conțin gaze de tipuri diferite trebuie să fie depozitate separat.
- Dacă buteliile sunt prevăzute cu capace, acestea trebuie montate și în timpul depozitării și livrării.
- Se va transmite o notificare departamentului care efectuează recepția/operațiunile de service cu privire la locul de depozitare și la informațiile necesare.
- Pentru gestionarea inventarului se va respecta principiul „primul intrat, primul ieșit”.
- Pe lângă instrucțiunile de mai sus, se vor respecta și prevederile fișelor de securitate și ale legislației aplicabile.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Dioxidul de carbon medicinal este furnizat în stare lichefiată, sub presiune, în butelii reîncărcabile de diferite mărimi.

Marcajul colorat al buteliilor de gaz este conform cu standardul MSZ-EN 1089-3 (corp de culoare albă, calotă de culoare gri).

Conținutul teoretic de gaz este dat de masa de încărcare (de exemplu 0,75 kg/l) inscripționată pe butelie. Conținutul real de gaz se determină prin cântărire, astfel tara proprie a buteliei (marcată pe butelie) se scade din masa măsurată prin cântărire, de exemplu:

$$32 \text{ kg (masă cântărită)} - 25 \text{ kg (tară butelie)} = 7 \text{ kg gaz}$$

Se utilizează următoarele tipuri de butelii:

Butelii/baterii de butelii din oțel crom-molibden sau aluminiu cu capacitatea de 2 l, 2,7 l, 7 l, 8 l, 10 l, 14 l, 20 l, 27 l, 40 l, 50 l, 12x50 l, prevăzute cu robinet de închidere din alamă placat cu crom de tip on-off sau pin index din aliaj crom-nichel. Robinetul este prevăzut cu membrană de rupere la suprapresiune și cu protecție pentru robinet.

Corpul buteliei este vopsit în alb, iar calota buteliei este vopsită în gri.

Volum butelie (l)	2	2,7	7	8	10	14 [#]	14 ^{##}	20 ^{##}	27	40	50	12x50
-------------------	---	-----	---	---	----	-----------------	------------------	------------------	----	----	----	-------

Masa conținutului buteliei (kg)	1,5	2	5	6	7,5	10	10	15	20	30	37,5	450
Volum gaz la presiune atmosferică și 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

diametru de 140 mm

diametru de 204 mm

Dioxid de carbon Linde - 100% gaz medicinal, lichefiat este de asemenea îmbuteliat în: Așa numitele butelii GENIE®, cu capacitatea de 10 l și 20 l, formate dintr-un recipient sub presiune din oțel cu fibră de carbon, prevăzut cu o robinet cu menținere presiune reziduală. Butelia este acoperită cu o anvelopă rezistentă la uzură și intemperii, confecționată din polietilenă de înaltă densitate.

Butelia GENIE® este prevăzută cu un inel colorat lucios, pentru identificarea gazului pe care îl conține.

Volum butelie (l)	10	20
Masa conținutului buteliei (kg)	7,5	14,3
Volum gaz la presiune atmosferică și 15°C (m ³)	4,06	7,74

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sa fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și manipulare

Se recomandă respectarea instrucțiunilor de mai jos cu privire la buteliile umplute cu gaz medicinal (vezi și pct.4.4).

- Gazele medicinale pot fi utilizate numai în scopuri medicale, în conformitate cu lista de indicații.
- Buteliile trebuie să fie manipulate numai de către personalul instruit corespunzător.
- Înainte de orice utilizare, asigurați-vă că v-a rămas o cantitate suficientă de produs care să vă permită să finalizați tratamentul planificat (pentru calcule vezi pct. 6.5).
- Nu fumați și evitați utilizarea flăcărilor deschise sau materialelor inflamabile în timpul utilizării.
- La locul de utilizare trebuie să se găsească numai buteliile necesare pentru administrarea continuă (se va evita depozitarea în punctul de consum).
- Nu este permisă revopsirea buteliilor, acoperirea marcajelor sau îndepărtarea etichetelor acestora.
- Utilizați numai echipamente tehnice adecvate și permise pentru gazul medicinal și la presiune și temperatură determinate. Dacă aveți nelămuriri, vă rugăm să vă adresați furnizorului dumneavoastră de gaz.
- Echipamentele necesare pentru inhalare (de exemplu ochelari, măști, tubulatură) trebuie selectate în funcție de tipul de utilizare.
- În timpul utilizării, buteliile trebuie să se afle în poziție verticală.
- Înainte de a conecta butelia, trebuie să vă asigurați că gazul nu revine prin tubulatură înapoi în butelie.
- Utilizați exclusiv regulatoare de presiune special concepute pentru dioxidul de carbon.
- Instrucțiunile de utilizare ale acestui echipament trebuie să fie respectate, iar racordul trebuie să fie protejat împotriva contaminării.
- Robinetul trebuie să fie deschis încet și uniform până la deschiderea completă a acestuia.
- Nu folosiți niciodată ulei sau unsori, nici în cazurile în care robinetul buteliei se deschide greu sau dacă racordarea regulatorului de presiune este dificilă.
- Manipulați robinetii și echipamentele care însoțesc butelia cu mâinile curate.

- Verificați dacă există scurgeri, urmând instrucțiunile și aplicând metodele adecvate (spray pentru detectarea scurgerilor). Scurgerea de la nivelul robinetului sau al garniturii trebuie să fie eliminată numai prin înlocuirea cu piese originale.
- După utilizare sau în timpul pauzelor mai lungi între perioadele de administrare a gazului, toate ansamblurile care intră în componența echipamentelor trebuie să fie închise.
- Buteliile trebuie să fie manipulate și depozitate numai în poziția „închis”, cu capacul robinetului montat.
- Evitați contaminarea buteliei (de exemplu prin infiltrarea apei sau a umezelii).
- Buteliile sau componentele asociate trebuie să fie curățate numai cu materiale adecvate.
- Pentru evitarea contaminării, în butelie trebuie păstrată o presiune remanentă.
- După utilizare, robinetul trebuie să fie închis, iar regulatorul de presiune trebuie să fie depresurizat.
- În caz de urgență, evacuarea gazelor medicinale trebuie să fie împiedicată prin închiderea robinetului corespunzător instalat pe butelie (consultați instrucțiunile de utilizare, dacă este cazul).
- Transportul gazelor medicale trebuie să se efectueze în conformitate cu reglementările locale. Utilizarea necorespunzătoare a buteliilor sau umplerea de către client sau de către terți nu este permisă.
- Orice modificări și reparații ale buteliilor, robinetelor și ale celorlalte echipamente tehnice trebuie efectuate numai de către o persoană instruită corespunzător.

Pregătirea pentru utilizare

- Îndepărtați protecția de pe robinet.
- Utilizați exclusiv regulatorul de presiune adecvat. Înainte de a conecta regulatorul de presiune, asigurați-vă că racordul buteliei este curat și îndepărtați orice urme de murdărie cu o cârpă curată.
- Nu folosiți unelte pentru a evita deteriorarea echipamentului.
- Înainte de a deschide robinetul, asigurați-vă că dispozitivele conectate (de exemplu regulator de presiune, debitmetru) se află în poziția corectă și asigurați-vă că acestea sunt închise. Regulatorul de presiune trebuie să fie depresurizat.
- Învârtiți încet robinetul de închidere în sens invers acelor de ceasornic pentru a deschide complet robinetul. Robinetul trebuie să fie deschis lent pentru a reduce riscul de accidente.
- În caz de scurgeri, închideți robinetul și decuplați regulatorul de presiune. Buteliile deteriorate trebuie să fie marcate clar și depozitate, acestea urmând să fie returnate furnizorului.

Transportul buteliilor

- Buteliile mai mari trebuie să fie transportate cu tipuri corespunzătoare de cărucioare. Trebuie să vă asigurați că dispozitivele de conectare nu sunt slăbite accidental.

Dioxidul de carbon medicinal nu poate fi utilizat după data expirării, consultați informațiile de pe butelie. Utilizarea bioxidului de carbon medicinal dintr-o butelie golită parțial este posibilă, cu condiția respectării datei de expirare. Buteliile goale sau parțial golite trebuie să fie returnate distribuitorului.

Administrarea la copii și adolescenți

Nu există precauții speciale cu privire la eliminare sau la alte metode de manipulare în cazul utilizării la copii și adolescenți.

Orice produs medicinal neutilizat sau alte materiale uzate trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Linde Gáz Magyarország Zrt.
(Linde Gas Hungary Co. Ltd.)
Carl von Linde út 1, 9653 Répcelak, Ungaria

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14967/2023/01-26

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2018

Data reînnoirii autorizației – Marie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023