

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CONOXIA 100% lääkkeellinen kaasu, puristettu

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Happi 100 %, 200 baarin paineessa (15 °C).

Happi 100 %, 153 baarin paineessa (15 °C), 21,3 litran pullo ja 2 kpl 21,3 litran pulloja. Happi 100 %, 138 baarin paineessa (15 °C), 21,3 litran pullo

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, puristettu

Väritön, hajuton ja mauton kaasu

4. KLIINISET TIEDOT.

4.1 Käyttöaiheet

Normobaarinen happi

- Akuutin tai kroonisen hypoksian hoito tai ehkäiseminen syistä riippumatta.
- Tuorekaasusyötön osa anestesiassa tai tehohoidossa.
- Kuljettava kaasu sumutehoidossa.
- Ensiapuna 100%:na happena sukeltajataudin hoitoon

Hoito on tarkoitettu kaikille ikäryhmille

- Akuutin sarjoittaisen päänsäryn hoito.

Hoito on tarkoitettu vain aikuisille

Hyperbaarinen happi (HBO)

Lääkkeellistä ylipainehapetta käytetään tilanteissa, joissa pyritään nostamaan veren ja muiden kudosten happipitoisuutta yli sen, mikä on mahdollista normobaarisella paineella.

- Sukeltajataudin, muista syistä johtuvien ilma- tai kaasuembolusten hoito
- Häikämyrkytyksen hoito. HBO-hoito on aiheellinen potilaalle, joka on tai on ollut tajuton tai jolla on ilmennyt neurologisia oireita, kardiovaskulaarisia vaikutuksia tai vaikea asidoosi sekä raskaana oleville naisille, riippumatta mitatusta karboksihemoglobiiniarvosta (COHb).
- Liitännäishoitona osteoradioneekroosissa, klostridien aiheuttamassa myonekroosissa (kaasukuolio).

Hoitoa voidaan käyttää kaikissa ikäryhmissä (ks. myös kohdat 4.2 ja 4.4)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Normobaarinen happi

Yleiset suositukset

Happihoidon ensisijaisena tarkoituksena, esimerkiksi hypoksian hoidossa, on varmistaa, että valtimoveren happiosapaine (PaO_2) ei laske alle 8,0 kPa:n (60 mmHg:n) tai että valtimoveren hemoglobiinin happisaturaatio ei laske alle 90 %:n. Tämä saavutetaan säätämällä hapen osuutta sisäänhengitetystä kaasuseoksessa. Pienintä sisäänhengitettyä happiosuutta, joka tarvitaan halutun hoitotuloksen eli turvallisen PaO_2 -arvon saavuttamiseen, on käytettävä. Hoitoa on arvioitava jatkuvasti ja sen tehoa on mitattava PaO_2 :n/ SaO_2 :n avulla tai arvioimalla SaO_2 so. SpO_2 . Sisäänhengitettävää

happiosuutta on säädettävä potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan happimyrkytyksen riski huomioiden (ks. yliannostus, kohta 4.9). Vaikeassa hypoksiassa voi olla aiheellista käyttää happipitoisuuksia, joihin saattaa liittyä happimyrkytyksen riski.

Akuutti tai krooninen hypoksia – spontaani hengitys – lyhytaikainen hoito

Ensihoidossa happea annostellaan yleensä nenäkatetrin avulla virtausnopeudella 2–6 litraa minuutissa tai maskin avulla virtausnopeudella 5–10 litraa minuutissa. Potilaita, joilla ei ole hengitysvajauksen riskiä, ja joiden SpO₂:n alkuarvo on <85 %, voidaan hoitaa virtausnopeudella 10–15 litraa minuutissa varaajapussillisella maskilla. Potilaita, joilla tiedetään olevan krooninen hengityselinsairaus (esim. COPD) ja joiden kemoreseptoriherkkyys saattaa olla heikentynyt, tulee hoitaa varoen, koska suuren happimäärän hengittäminen saattaa aiheuttaa heille hengityslaman. 100-prosenttisen hapen annostelussa tulee käyttää varaajapussillista maskia (hapen virtausnopeuden tulee olla riittävä pitämään varaajapussi osittain tai kokonaan täynnä – ts. se ei painu kasaan hengityksen aikana) tai Demand-venttiilijärjestelmää.

Happiosuus sisäänhengitettyssä kaasuseoksessa on pidettävä sellaisena, että valtimon happiosapaineksi (PaO₂) voidaan saada > 8 kPa riippumatta siitä, saavutetaanko positiivinen loppuulohengityspaine (PEEP) tai jatkuvasti positiivinen ilmatiepaine (CPAP). Lyhytaikaista happihoitoa on valvottava toistuvilla PaO₂-mittauksilla tai pulssioksimetrillä, joka antaa numeerisen arvon SpO₂:lle. Nämä ovat kuitenkin vain epäsuoria kudosten happisaturaation mittausten menetelmiä. Hoidon kliininen arviointi on äärimmäisen tärkeää.

Akuutti tai krooninen hypoksia – spontaani hengitys – pitkäaikainen hoito

Pitkäaikaisessa hoidossa happea voidaan annostella erikoismaskien, esim. venturimaskien avulla, jolloin happipitoisuutta voidaan säätää, ja pitoisuus riippuu kaasun virtauksesta sekä maskin venttiilistä. Yleensä käytetään 24–35 %:n pitoisuuksia.

Lääkkeellisen hapen tarve tulee määrittää valtimoveren kaasumittauksilla ja/tai seuraamalla SpO₂-arvoa. Sisäänhengitettyä happea tulee titrata pitkäaikaisessa happihoidossa potilailla, joilla on krooninen hypoksinen hengityksen vajaatoiminta. SaO₂-/SpO₂-arvo 88–92 % arvioidaan yleensä riittäväksi potilailla, joilla on krooninen keuhkohtaumatauti (COPD). Liian suuri annostus voi nostaa hapen SaO₂-/SpO₂-arvon selvästi potilaan normaaliarvojen yläpuolelle, mikä voi aiheuttaa hengityslaman kemoreseptorien heikentyneen CO₂-herkkyyden takia. Hyperkapniapotilaiden ja heikentyneestä CO₂-herkkyydestä kärsivien potilaiden happihoidon säätämistä varten on tarkkailtava veren kaasuja, jotta valtimon hiilidioksidiretention merkittävä suureneminen voidaan estää.

Tuorekaasusyöttö anestesiassa tai tehohoidossa – avustettu tai kontrolloitu ventilaatio

Happea käytetään yleisesti ensihoidossa. Sisäänhengitetty happi on titrattava potilaskohtaisesti. Happi annostellaan yleensä avustettuna tai kontrolloituna ventilaationa. Uloshengityksen loppuvaiheen painetta (PEEP) käytetään ventilaatio-perfuusiosuhteen apuna, vahvistamassa hengitysteiden ja keuhkojen tilavuuksia ja siten vähentämässä epäsuhtaa ("sunttia").

Yleisanestesiassa sisäänhengitettävä happiosuus noin 0,3 on tavallisesti riittävä. Korkeampia pitoisuuksia voidaan käyttää potilailla tarvittaessa.

Jos happi sekoitetaan muihin kaasuihin, sisäänhengitetyn kaasuseoksen happiosuus on pidettävä vähintään 0,21:ssä. Sisäänhengitetyn kaasuseoksen happipitoisuus voi nousta enintään arvoon 1,0.

Sumutus

Kun happea käytetään sumutehoidossa, sitä voidaan käyttää yksinään kuljettavana aineena (100 % virtausnopeus riittää sumuttamaan nesteiden sumutuskammioon) tai se voidaan sekoittaa ilman kanssa. Sumutehoidossa hapen ja/tai happi-ilmaseoksen virtaus on yleensä tasaisesti 6–8 litraa minuutissa.

Ensihoito

Ensihoidossa 100-prosenttisen hapen annostelussa käytetään varaajapussillista maskia (hapen virtausnopeuden on oltava riittävä, jotta varaajapussi ei painu kokoon hengityksen aikana) tai Demand-venttiilijärjestelmää.

Puhtaan hapen (FiO₂ 1,0) annostelu varhaisvaiheen hoitona sukeltajille, joilla esiintyy sukeltajataudin merkkejä ja/tai oireita, edesauttaa typen diffuusiota / poistumista verestä ja kudoksista ja siten vähentää typpikuplia ja kaasuemboleioita.

Sarjoittainen päänsärky

Sarjoittaisen päänsärlyn hoidossa happea annetaan happimaskin kautta takaisinhengityksen estävää järjestelmää käyttäen. Happihoito on aloitettava pian kohtauksen alettua ja sitä on annettava noin 15 minuuttia tai kunnes kipu on lakannut. Tavallisesti virtausnopeus 7–10 l/min on riittävä, mutta joidenkin potilaiden kohdalla voidaan tarvita jopa 15 l/min, jotta hoito tehoaa. Hapen antaminen tulee lopettaa 15–20 minuutin kuluttua, jos hoito ei ole tehonnut.

Pediatriset potilaat

Hapen turvallisuus ja tehokkuus lapsilla kaikissa ikäryhmissä on osoitettu selvästi. Lasten annostusohjeet ovat samat kuin aikuisilla, lukuun ottamatta vastasyntyneitä (täysaikaiset, lähes täysaikaiset, enneaikaiset). Vastasyntyneitä on valvottava tarkkaan hoidon aikana. 100-prosentin happipitoisuutta voidaan käyttää riittävän hapetuksen saavuttamiseksi, mutta vain lyhin mahdollinen aika. Happea voidaan käyttää vastasyntyneiden elvytyksessä, mutta ohjeissa suositellaan käyttämään ensin ilmaa. Hoidossa on pyrittävä käyttämään pienimpiä tehokkaita pitoisuuksia, joilla saavutetaan riittävä hapetus. Aloitusannoksena suositellaan alhaisia happipitoisuuksia enintään 40 % (FiO₂ 0,4) yhdessä positiivisen ilmatiepäineen kanssa (CPAP).

Hyberbaarinen happi

Yleiset suositukset

HBO-hoitoa saa antaa vain siihen asianmukaisesti perehtynyt hoitohenkilöstö. Ylipainehappihoidossa (HBO) annetaan 100-prosenttista happea paineella, joka ylittää ilmanpaineen merenpinnan tasolla (1 atm = 101,3 kPa = 760 mmHg). Turvallisuussyistä HBO-hoidon paineen ei tule ylittää 3 ilmakehää.

Yksi HBO-hoitokerta paineella, joka vastaa 2–3 ilmakehää, kestää tavallisesti 60 minuutista 4–6 tuntiin käyttöaiheen mukaan. Hoito voidaan tarvittaessa toistaa 2–3 kertaa päivittäin käyttöaiheen ja potilaan kliinisen tilan mukaan. Paineen suurentaminen ja pienentäminen tulee tehdä hitaasti painevaurioiden (barotraumojen) välttämiseksi. Hoidon pituudesta ja hoitovälistä päättää hoitava lääkäri huomioiden potilaan fyysisen kunnon ja hoidollisen tilan.

Pediatriset potilaat

HBO-hoitoa voidaan antaa kaikenikäisille lapsille. Hoidon pituudesta ja hoitovälistä päättää hoitava lääkäri huomioiden potilaan fyysisen kunnon ja sairauden statuksen.

Antotapa

Varotoimenpiteet ennen lääkervalmisteen käsittelyä tai annostusta, ks. Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet (kohta 6.6).

Happi annetaan sisäänhengitysilman kautta. Ulos hengitettäessä uloshengityskaasut sekä niiden mukana ylimääräinen happi poistuvat potilaan elimistöstä ja sekoittuvat ympäröivään ilmaan. Happi annostellaan erikoislaitteilla.

Normobaarinen happi

Spontaani hengitys

Saatavana on useita hapen antamiseen tarkoitettuja laitteita spontaanisti hengittäville potilaille, kuten esimerkiksi:

- Pienivirtauksiset järjestelmät

Yksinkertaisin järjestelmä, jossa happi sekoitetaan sisäänhengitysilmaan, esimerkiksi järjestelmä, jossa happi annostellaan yksinkertaisen rotametrin ja nenäkatettrin tai maskin avulla.

- Suurivirtauksiset järjestelmät

Järjestelmä, joka on tarkoitettu potilaan hengitystä vastaavan kaasuseoksen antamiseen. Nämä järjestelmät on suunniteltu tuottamaan tietty happipitoisuus, johon ympäröivä ilma ei vaikuta

(heikkenä), esim. venturimaskit tasaisella happivirtauksella, joiden avulla sisäänhengitysilman happipitoisuus saadaan tietynsuuruiseksi.

- Demand-venttiili

Demand-venttiilijärjestelmä (ts. venttiilin laukaisee spontaani ventilaatio) on suunniteltu 100-prosenttisen hapen annosteluun, se estää ympäröivää ilmaa laimentamasta happea ja on tarkoitettu lyhytaikaiseen annosteluun maskilla.

Avustettu ja kontrolloitu ventilaatio

Kun hapen annostelussa käytetään avustettua tai kontrolloitua ventilaatiota, käytetään yleensä happiilmaseosta halutun happipitoisuuden saavuttamiseksi. Kaasu voidaan annostella maskin, henkitorveen asetettavan putken tai trakeostomian avulla.

Tuorekaasuvirtaus yleisanestesian aikana

Anestesiassa käytetään erikoislaitteita. Anestesia-laitteet koostuvat yleensä erikoissuunnitellusta hengityskierrosta, joka on tarkoitettu osittaiseen kaasun takaisin sisään hengittämiseen. Usein käytetään kiertojärjestelmää, jossa on hiilidioksidiabsorboija, joka sallii uloshengitetyn kaasun kiertämisen ja hengittämisen takaisin sisään.

Kehonulkoisen happeuttaminen

Happi annetaan yleensä sisäänhengityksen kautta, mutta se voidaan antaa myös ns. oksygenaattorin avulla suoraan vereen esimerkiksi sydänleikkausten yhteydessä (kun käytetään sydän-keuhkokonetta) tai potilailla, joilla on vaikea hoitoresistentti hypoksia, ja jotka vaativat kehon ulkoista happeuttamista/kehon ulkoista hengityslaitetta (ECMO/ECLA).

Hyberbaarinen happi

Ylipainehappihoitoa (HBO) annetaan erityisrakenteisissa ylipainehappihoitoon tarkoitetuissa painekammioissa, joissa voidaan ylläpitää jopa kolmen ilmakehän (atm) paine. HBO-hoitoa voidaan antaa myös tiiviisti asetetun happimaskin, pään ympärille kiinnitettävän myssyn tai henkitorveen asetettavan putken kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Normobaarinen happi

Normobaariselle happihoidolle ei ole absoluuttisia vasta-aiheita.

Hyberbaarinen happi

HBO on vasta-aiheinen potilailla, joilla on hoitamaton ilmarinta tai muu kaasulla täyttynyt tila, jota ei voi tyhjentää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Normobaarinen happi

Itsesyttymisen lisääntynyt riski on otettava huomioon aina, kun happea käytetään. Riski on kohonnut toimenpiteissä, joihin sisältyy diatermiaa ja defibrillaatio-/sähköshokkihoitoa. Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet, katso kohta 6.6.

Yleissääntö on, että suuria happipitoisuuksia annetaan lyhin aika, joka tarvitaan halutun kliinisen tuloksen saavuttamiseen. Sisäänhengitetty happipitoisuus on pienennettävä heti, kun se on mahdollista, alhaisimpaan mahdolliseen pitoisuuteen. Potilasta on seurattava toistuvien PaO₂- tai SpO₂-analyysien avulla ja sisäänhengitetty happipitoisuus on titrattava, jotta nämä parametrit pysyvät hyväksyttävällä tasolla.

Pitkäaikainen altistuminen korkeammille happipitoisuuksille kuin alla on lueteltu saattaa tuottaa happiradikaaleja/vapaita radikaaleja, jotka voivat aiheuttaa inflammaatioreaktion. Tästä syystä hapen aiheuttaman keuhkojen toimintahäiriön (esim. merkkejä tai oireita akuutista keuhkovammasta/hengitysvaikeusoireyhtymästä) riski on huomioitava.

Pitkäaikaisen korkeille pitoisuuksille altistumisen hyödyt ja riskit on arvioitava tapauskohtaisesti. On näyttöä siitä, että happimyrkytyksen riskiä voidaan pienentää, jos hoidossa noudatetaan seuraavia ohjeita [sisäänhengitetyn hapen osuus sisäänhengitetyssä ilma-/kaasuseoksessa (FiO_2)]:

- 100 %:n happipitoisuuksia (FiO_2 1,0) ei tule antaa 6 tuntia kauempaa.
- Yli 60–70 %:n happipitoisuuksia (FiO_2 0,6–0,7) ei tule antaa 24 tuntia kauempaa.
- Yli 40 %:n happipitoisuudet ($\text{FiO}_2 > 0,4$) saattavat aiheuttaa vaurioita 2 vuorokauden kuluttua.

Kun sisäänhengitetyn ilman/kaasun happipitoisuus on suuri, typen pitoisuus/paine on pienempi. Tämän seurauksena kudosten ja keuhkojen (keuhkorakkuloiden) typpipitoisuus pienenee. Jos happea siirtyy keuhkorakkuloista vereen nopeammin kuin sitä tulee sisäänhengitetyn kaasun mukana, keuhkorakkulat voivat painua kokoon aiheuttaen atelektaasin. Atelektaattisten osien muodostuminen keuhkoihin johtaa valtimoveren happisaturaation huononemisen riskiin perfuusiosta huolimatta, mikä johtuu kaasujenvaihdon puuttumisesta keuhkojen atelektaattisissa osissa. Tämän seurauksena ventilaatio-perfuusiosuhde huononee, mikä johtaa intrapulmonaariseen sunttiin.

Potilailla, joilla on heikentynyt herkkyys valtimoveren hiilidioksidiosapaineeseen, suuret happipitoisuudet voivat aiheuttaa hengityslaman seurauksena hiilidioksidiretention, mikä voi ääritapauksissa johtaa hiilidioksidinarkoosiin.

Pediatriset potilaat

Erityistä varovaisuutta on noudatettava vastasyntyneiden hoidossa, koska heillä on heikommat puolustusjärjestelmät ja vapaiden radikaalien estojärjestelmät kuin muilla populaatioilla. Tästä syystä korkeiden happipitoisuuksien potentiaaliset negatiiviset vaikutukset ovat suuremmat ennenaikaisesti syntyneillä ja melkein täysaikaisilla. On käytettävä ehdottomasti pienintä pitoisuutta, joka antaa halutun tuloksen, jotta vältetään silmävaurioiden, retrolentaalisen fibroplasian (ROP) ja bronkopulmonaarisen dysplasian (BPD) riskit, joita on todettu paljon pienemmällä happipitoisuuksilla kuin muilla populaatioilla.

Hyberbaarinen happi

Painetta tulee suurentaa ja pienentää hitaasti painevaurioiden eli barotrauman riskin välttämiseksi.

Ylipainehappihoidossa (HBO) on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilas on raskaana tai saattaa olla raskaana, koska mahdollinen oksidatiivinen stressi voi aiheuttaa riskin sikiölle. Käyttöä tulee arvioida potilaskohtaisesti.

Ylipainehappihoidossa (HBO) on noudatettava erityistä varovaisuutta potilailla, joilla on ilmarinta tai muu kaasutäyteinen tila (esim. ilmakertymä sydänpussin ontelossa), ja joita hoidetaan rintakehän putken kautta ja/tai joilla on ollut ilmarinta. Käyttöä tulee arvioida potilaskohtaisesti ottaen huomioon uuden ilmarinnan riskin.

Rasvaisten aineiden, esim. kosmetiikan, käyttöä on vältettävä spontaanin syttymisriskin pienentämiseksi.

Pediatriset potilaat

Kokemukset vastasyntyneistä, lapsista ja nuorista ovat rajalliset. Hyödyt ja riskit on arvioitava potilaskohtaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Korkeisiin happipitoisuuksiin liitetty keuhkotoksisuus (katso Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, kohta 4.4) voi pahentua, jos samanaikaisesti käytetään syöpälääkkeitä, kuten bleomysiiniä, cisplatiinia ja doksorubisiinia, rytmihäiriölääkkeitä, kuten amiodaroni, antibiootteja, kuten Furdantin (nitrofurantoiini), alkoholiminin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä, kuten disulfiraami tai kemikaaleja, kuten parakvatti.

Pediatriset potilaat

Ei muita tunnettuja yhteisvaikutuksia kuin ne, jotka ovat aikuisilla potilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Normobaarinen happi

Tutkimuksia normobaarisen hapettamisen potentiaalisesta toksisuudesta sikiön kehitykselle tai hedelmällisyydelle ei ole löydettävissä (ks. prekliiniset turvallisuustiedot, kohta 5.3).

Raskaus

Lisähapella ei ole tunnettuja haitallisia vaikutuksia sikiöön. Hedelmällisessä iässä olevat naiset voivat käyttää happea.

Imetys

Lisähapella ei ole tunnettuja haitallisia vaikutuksia imetettävään lapseen. Happea voi käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Lisähapella ei ole tunnettuja haitallisia vaikutuksia fertiilitettiin.

Hyberbaarinen happi

Ylipainehoito (HBO) hiiren, rotan, hamsterin ja kanin tiineyden aikana johti toksisuuteen (ks. prekliiniset turvallisuustiedot, kohta 5.3).

Raskaus

Ylipainehappihoidossa on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilas on raskaana tai saattaa olla raskaana, sillä hapetus saattaa rasittaa sikiötä ja vahingoittaa sitä. Vakavissa hiilimonoksidimyrkytyksissä ylipainehappihoidon hyödyt vaikuttavat olevan suuremmat kuin riskit. Käyttö tulee arvioida erikseen kunkin potilaan kohdalla.

Imetys

Ylipainehappihoidolla ei ole tunnettuja haitallisia vaikutuksia imetykseen. Imetystä tulee kuitenkin välttää ylipainehoidon aikana.

Fertiilitetti

Ylipainehoidon vaikutuksia fertiilitettiin ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeellisellä hapella ei ole mitään vaikutusta tai ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Normaalitylanteessa lääkkeellinen happi ei vaikuta tajunnan tasoon. Jatkuvaa happihoitoa tarvitsevien potilaiden yksilöllinen tilanne ja yleinen terveydentila on kuitenkin arvioitava, jotta voidaan päättää, onko heidän suositeltavaa ajaa ja/tai käyttää monimutkaisia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Luetellut haittavaikutukset ovat peräisin julkisesta lääketieteellisestä kirjallisuudesta ja markkinoille saattamisen jälkeisistä valvontatutkimuksista.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat vakavat hengitysvaikeudet, ns. hengitysvaikeusoireyhtymä. Suuren happimäärän hengittäminen saattaa aiheuttaa hengityslaman potilailla, joiden kemoreseptoriherkkyys on heikentynyt, kuten esim. potilailla, joilla on krooninen hengityselinsairaus (esim. keuhkohtaumatauti, COPD).

Pediatriset potilaat

Käytettäessä happea vastasyntyneillä on huomioitava retrolentaalisen fibroplasian (ROP) riski ennenaikaisesti syntyneillä ja bronkopulmonaarisen dysplasian (BPD) riski. Näitä kahta riskiä lukuun ottamatta, pediatriisilla potilailla ei ole muita raportoituja haittavaikutuksia kuin aikuisilla ilmoitetut.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tunte maton (ei voida arvioida saatavilla olevien tietojen perusteella)
	-	-	-	-	-	
Psyykkiset häiriöt	-	-	-	-	HBO: Ahdistuneisuus,	
Hermosto	-	-	-	Hengityslama (kemoreseptoriherkkyys)	HBO: sekavuus, tajunnan menettäminen, epilepsia, määrittämättömät	
Silmät	-	-		Retrolentaalinen fibroplasia ennenaikaisesti syntyneillä	HBO: Myopia	
Kuulo ja tasapainoelin	-		HBO: Paineen tunne välikorvassa, tärykalvon repeämä	-	-	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	-	Atelektaasi, pleuriitti	Keuhko-fibroosi. Bronkopulmonaarinen dysplasia HBO: nenän sivuonteloiden tulehdus	Hengitysvaikeus-oireyhtymä.	
Vammat ja myrkytykset					Palovammat HBO: Barotrauma	

HBO; hyberbaarinen happi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden

4.9 Yliannostus

Normobaarine n

Happimyrkytyksen alkuoireet ovat yskä ja keuhkopussin tulehduksen merkit ja oireet sekä myöhemmin hengityksen vajaatoiminta.

Hapen yliannostuksessa happipitoisuutta pitää vähentää. Oireenmukainen hoito on aloitettava, jotta saadaan ylläpidettyä kriittiset elintoiminnot (esim. hengityslamassa tulee antaa avustettua ventilaatiota).

Hapen antamiseen liittyy potentiaalinen baro-/volutrauman riski, jos jakelujärjestelmässä ei ole ilmausaukkoja, esim. jakelulaitteessa ei ole paineenalennusventtiiliä.

Lisätiedot erityisryhmistä

Keuhkohtaumapotilailla (COPD), joilla on heikentynyt kemoreseptoriherkkyys, hapen antaminen voi aiheuttaa hengityslaman ja äärimmäisissä tapauksissa hiilidioksidinarkoosin.

Pediatriset potilaat

Yliannostusvaara, kun happea annetaan liikaa vastasyntyneille elvytyksen aikana ja elämän ensi hetkinä, on huomioitava. Yleiset ohjeet suosittelvat aloittamaan elvytyksen ilmalla ja antamaan happitäydennystä vain, jos vastasyntynyt kärsii hapenpuutteesta.

Korkean happipitoisuuden ja hapettamisen vaihteluiden katsotaan edistävän retrolentaalisen fibroplasian (ROP) kehittymistä.

Hyberbaarinen happi

Yliannostuksen riskit ovat suuremmat ylipainehappihoidon (HBO) aikana.

Pediatriset potilaat

HBO-hoidon vaikutuksista pediatrisilla potilailla on rajoitetusti tietoa saatavilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kaikki muut hoitotuotteet – lääkkeelliset kaasut, happi; ATC-koodi: V03AN01

Normobaarine n happi

Ilmassa on happea noin 21 %. Happi on ihmiselle elintärkeää, ja kaikkien kudosten on saatava sitä jatkuvasti solujen energiatuotannon ylläpitämiseksi. Hapen määränpäänä ovat yksittäisten solujen mitokondriot, joissa se osallistuu energiaa tuottavaan entsyymaattiseen ketjureaktioon. Happi on erittäin tärkeä komponentti solun intermediaarisessa aineenvaihdunnassa. Se on välttämätön solun aineenvaihdunnalle mm. energiaa tuottavien mitokondrioiden aerobisen ATP-tuotannon kannalta. Kun sisäänhengitetyn ilma-kaasuseoksen happipitoisuus suurenee, myös hapen soluihin kulkeutumista säätelevä osapainegradientti suurenee. Happi kiihdyttää hemoglobiiniin ja muihin rautaa sisältäviin proteiineihin sitoutuneen hiilimonoksidin vapautumista ja ehkäisee siten rautaan sitoutuvan hiilimonoksidin haitallisia salpaavia vaikutuksia.

Happi on elintärkeää solujen aineenvaihdunnan ja homeostaasin ylläpitämiselle. Hapenpuute tuottaa nopeasti anaerobisen tilanteen soluissa ja virhetoimintoja sekä solukuolemia. Ylihapetus saattaa

aiheuttaa vapaiden radikaalien syntymisen. Jos reaktiivisten happiradikaalien käsittelykapasiteetti ylittyy, riskinä on solutoksisuus, happiradikaalien aiheuttama tulehdusreaktio.

Hyberbaarinen happi

HBO-hoito lisää plasmaan liuenutta happea ja täten veren hapettumista. Siitä seuraa kudosten hapetuksen parantuminen. Lisääntynyt hapetus on tärkeää elintärkeille hypoksisille kudoksille, esim. vaikean kuolion penumbra-alueelle. Lisääntynyt hapetus palauttaa solujen aineenvaihdunnan ja parantaa siten kudosten toimintaa. Se auttaa myös puolustusjärjestelmää ja kudosten bakteerientappokapasiteettia, erityisesti anaerobisissa tulehduksissa. Boylen lain mukaisesti HBO-hoito pienentää kaasukuupien määrää kudoksissa suhteessa sen antopaineeseen.

5.2 Farmakokineetiikka

Nomobaarinen happi

Imeytyminen

Happi annetaan sisäänhengityksen kautta ja kuljetetaan myöhemmin keuhkorakkuloihin. Alviolaarinen happiosapaine ($P_{A}O_2$) on käyttövoimana hapen kuljettamisessa ilmaa sisältävistä keuhkorakkuloista alviolaarien kapillaarikalvon läpi.

Jakautuminen

Systeeminen verenkierto kuljettaa hapen kehon kaikkiin kudoksiin lähinnä hemoglobiiniin palautuvasti sitoutuneena. Vain hyvin pieni osa on plasmaan vapaasti liuenneena. Hapen jakautuminen riippuu hapen sisällöstä ja sydämen minuuttivolyymista. Kudospesuus riippuu sydämen minuuttivolyymista, systeemisestä verenkierrosta, verenpaineesta ja alueellisesta peruusiosta (hapen sisältö: $(1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,023 \text{ ml/dl/kPa})$).

Biotransformaatio

Happi hajoaa verestä ääreisalueiden kapillaarikerrokseen. Se saavuttaa solut, joissa se on osa sisäistä aineenvaihduntaa, aerobista energiantuotantoa. Aerobisen aineenvaihdunnan nettovaikutus on energiantuotanto [adenosiinitrifosfaatti (ATP)] hiilidioksidi ja vesi.

Eliminaatio

Veren kuljetettua hiilidioksidin soluista se poistuu uloshengityksen mukana. Energiantuotannosta syntynyt vesi poistuu munuaisten kautta. Happi, joka ei ole osallistunut intermediaariseen aineenvaihduntaan saavuttaa keuhkot ja siirtyy keuhkorakkuloiden kaasujenvaihtoon.

Hyberbaarinen happi

Ylipainehappihoito kiihdyttää hiilimonoksidin vapautumista enemmän kuin normaaleissa paineoloissa annettu 100-prosenttinen happi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Normobaarinen happi

Ei-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistustasoilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen maksimialtistusta suurempia, mikä osoittaa em. vaikutusten merkityksen olevan vähäinen kliinisessä käytössä. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että puhtaan hapen pitkäaikaisella ja jatkuvalla käytöllä saattaa olla haitallisia vaikutuksia. Keuhkoihin, silmiin ja keskushermostoon saattaa syntyä kudolvaurioita. Patologisten muutosten syntymisajoissa on merkittäviä eroja eri lajien ja saman lajin eri yksilöiden välillä.

Hyberbaarinen happi

Ei-kliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistustasoilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen maksimialtistusta suurempia, mikä osoittaa em. vaikutusten merkityksen olevan vähäinen kliinisessä käytössä. Kun ylipainehoitoa annettiin tiineenä oleville hiirille, rotille,

hamstereille ja kaneille, seurauksena oli resorption ja sikiöpoikkeavuuksien lisääntyminen ja sikiöiden ruumiinpainojen laskeminen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Happi on hapetin, joka kiihdyttää palamista. Vältä syttyviä öljyjä, rasvoja tai muita kemikaaleja ylipaineisen hapen käytön aikana. Ympäröivän ilman happipitoisuuden nousu lisää räjähtävien palojen vaaraa. Happi voi reagoida syttyviin aineisiin.

6.3 Kesto aika

≤ 5 litran kaasupullot: 3 vuotta.

> 5 litran kaasupullot: 5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä muita erityisiä lämpötilaan liittyviä säilytysohjeita kuin kaasusäiliöitä ja painekaasua koskevat säilytysohjeet (ks. alla).

Älä tupakoi tai tee avotulta tiloissa, joissa lääkkeellisiä kaasuja säilytetään

Kaasupullot tulee säilyttää lukitussa tilassa, jossa on hyvä ilmanvaihto, ja joka on varattu lääkkeellisten kaasujen säilytykseen (ei koske kotiympäristöä).

Kaasupullot on säilytettävä suljettuina, ja ne on pidettävä puhtaina ja kuivina, erillään öljyistä ja rasvoista sekä palavista aineista.

Ei saa altistaa voimakkaalle kuumuudelle.

Jos palovaara uhkaa, siirrä turvalliseen paikkaan.

On ryhdyttävä varotoimiin, jotta estetään kaatumiset ja kolhut.

Eri kaasutyyppisiä sisältävät kaasupullot on säilytettävä erillään.

Täysinäiset ja tyhjat kaasupullot on säilytettävä erillään.

Säilytä ja kuljeta venttiilit suljettuina sekä mahdollinen suojatulppa ja kupu paikoillaan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kaasupullon hartiaosan väri on valkoinen (happi). Kaasupullon runko on valkoinen (lääkkeellinen kaasu).

Paineensäätimellä ja virtaussäätimellä (Mini-flow, Midi-flow tai Maxi-flow) varustettujen kaasupullojen venttiileitä kutsutaan myös LIV-venttileiksi (Linde Integrated Valve).

Säiliö (materiaali mukaan lukien) ja venttiilit:

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

1 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.

1 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili ja neulaosoin.

1,1 litran komposiittipullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu manometri/painemittari.

1,1 litran komposiittipullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu paineensäädin ja Mini-flow-virtaussäädin.

1,2 litran komposiittipullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu manometri/painemittari.

2 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 2 litran alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, ja sisäänrakennettu paineensäädin
 2 litran komposiitti- tai alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu paineensäädin.
 2 litran komposiitti- tai alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu paineensäädin ja Mini-flow-virtaussäädin.
 2 litran komposiitti- tai alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili.
 2 litran alumiinipullo LIV IQ, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin, Maxi-flow-virtaussäädin ja digitaalinen näyttö
 2,5 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 2,5 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili ja neulaosoitin.
 2,5 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu paineensäädin.
 3 litran komposiittipullo, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin ja Maxi-flow-virtaussäädin.
 3 litran komposiittipullo, LIV IQ, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin, Maxi-flow-virtaussäädin ja digitaalinen näyttö.

4 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 4 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili ja neulaosoitin.
 4,7 litran komposiittipullo, jossa on sulkuventtiili.
 5 litran komposiitti- tai alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin ja Maxi-flow-virtaussäädin.
 5 litran komposiitti- tai alumiinipullo, LIV IQ, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin, Maxi-flow-virtaussäädin ja digitaalinen näyttö.
 5 litran alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin ja Midi-flow-virtaussäädin.
 5 litran komposiitti- tai alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili.
 5 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu paineensäädin.
 5 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 6 litran komposiittipullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu manometri/painemittari.

10 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 10 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili ja sisäänrakennettu paineensäädin.
 10 litran alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin ja Midi-flow-virtaussäädin.
 10 litran alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin ja Maxi-flow-virtaussäädin.

15 litran komposiitti- tai alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, sisäänrakennettu paineensäädin ja Maxi-flow-virtaussäädin.
 20 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 21,3 litran alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili (153 bar).
 21,3 litran alumiinipullo, jossa on sulkuventtiili, ja sisäänrakennettu manometri ja paineensäädin. (138 bar)
 50 litran teräspullo, jossa on sulkuventtiili.
 2 kpl 21,3 litran alumiinipulloja, joissa on sulkuventtiili (153 bar)
 10 kpl 50 litran teräspulloja, joissa on sulkuventtiili.
 12 kpl 50 litran teräspulloja, joissa on sulkuventtiili.

Pulloista/pakkauksista, jotka on täytetty 200 barin , 153 barin* , tai vastaavasti 138 barin** paineeseen, saadaan noin X litraa kaasua normaalissa ilmanpaineessa ja 15 °C:n lämpötilassa alla olevan taulukon mukaan:

Pullon koko litroina	1	1,1	1,2	2	2,5	3	4	4,7	5	6	10
Litraa kaasua	210	230	260	430	530	630	850	1000	1060	1260	2120

Pullon koko litroina	15	20	21,3*	21,3**	50
Litraa kaasua	3180	4200	3450	2900	10 600
Paketin koko litroina	2x21,3*			10x50	12x50
Litraa kaasua	6900			106 000	128 000

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaasupullon pakkausta ei saa hävittää, vaan se palautetaan toimittajalle.

Yleiset varotoimet

- Lääkkeellisiä kaasuja saa käyttää vain lääkinnällisiin tarkoituksiin.
- Älä tupakoi tai tee avotulta alueilla, joissa käsitellään lääkkeellisiä kaasuja.
- Älä koskaan aseta happimaskia tai nenäkatetria suoraan tekstiilin päälle hoidon aikana, sillä hapella kyllästyneet kankaat voivat olla erittäin herkästi syttyviä ja aiheuttaa tulipalovaaran. Jos näin tapahtuu, ravistele ja tuuleta tekstiilit huolellisesti.
- Älä koskaan käytä rasvaa, öljyä tai vastaavia aineita, vaikka pullon venttiili olisi jumiutunut tai säädintä olisi vaikea liittää.
- Käsittele venttiileitä ja liitettäviä laitteita puhtain ja rasvattomin käsin (älä käytä voiteita tms.).
- Rasvaisten aineiden, esim. käsivoiteiden, käyttöä tulee välttää ylipainehoidon aikana.
- Kun puhdistat kaasupulloja tai niihin liitettyjä laitteita, älä käytä palavia aineita, äläkä etenkin öljypohjaisia aineita. Varmista yhteensopivuus, jos et ole varma.
- Tarkasta aina ennen käyttöä, että valmistetta on jäljellä riittävä määrä, jotta suunniteltu hapen annostus on mahdollinen.
- Käytä vain standardinmukaisia laitteita, jotka on suunniteltu hapen annostukseen.
- Kaasupulloissa tulee olla ehjä sinetti, kun se toimitetaan valmistajalta.

Linden integroidulla venttiilillä (LIV) varustettujen kaasupullojen venttiilit sisältävät painesäätimen. Siksi erillistä painesäädintä ei tarvita. LIV-venttiilissä on standardi pikaliitin, joka sopii käytettäväksi määrättyjen laitteiden kanssa. Lisäksi pulloissa on erillinen poistoaukko jatkuvaa virtausta varten, jota voidaan säätää tarvittavan annostuksen mukaiseksi.

Valmistelut ennen käyttöä

- Poista sinetti venttiilistä ennen käyttöä.
- Avaa pullon venttiili hitaasti – ainakin puoli kierrosta.

Seuraavat ohjeet koskevat kaasupulloja, joissa erillinen painesäädin tulee kiinnittää ennen käyttöä:

- Käytä vain lääkkeelliselle hapelle tarkoitettuja säätimiä.
- Tarkista, että liitäntä liittimeen tai säätimeen on puhdas ja liitännät, mukaan lukien tiivisteet, ovat kunnossa.
- Älä koskaan käytä työkalua manuaalisesti liitettäväksi tarkoitettun jumiutuneen paine-/virtaussäätimen käsittelyssä, koska tämä voi vahingoittaa liitintä.
- Tarkista mahdolliset vuodot säätimen mukana tulleiden ohjeiden mukaan

- Jos havaitset vuotoa, sulje venttiili ja irrota säädin. Merkitse viallinen pullo, pidä se erillään ja palauta se toimittajalle.

Kaasupullon käyttäminen

- Sulje kaasupullo, jos syttyy tulipalo tai jos sitä ei käytetä.
- Kun pullo on käytössä, se on kiinnitettävä sopivaan tukeen.
- Jos käytössä on venttiilit sisältäviä pulloja, käyttäjän on valmistauduttava vaihtamaan pullo, kun painemittari on keltaisella alueella, ja vaihdettava pullo, kun mittari siirtyy punaiselle alueelle.
- Kaasupullot, joita ei ole varustettu jäännöspaineventtiilillä, pullon venttiili on suljettava, kun pulloon jää pieni määrä kaasua (noin 2 baaria). On tärkeää jättää pulloon hiukan jäännöspainetta sen suojaamiseksi kontaminaatiolta.
- Käytön jälkeen pullon venttiili on suljettava käsin. Poista paine säätimestä tai liitännästä.

Kaasupullon kuljettaminen

Kun kaasupulloja kuljetetaan, ne tulee kiinnittää kaatumisen estämiseksi. Suurten kaasupullojen kuljetuksessa on käytettävä sopivantyyppisiä karruja. Varmista erityisen huolellisesti, että liitetyt laitteet eivät vahingossa irtoa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Linde Gas
BOX 30193
10425 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22086

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.03.2007./04.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.09.2020