

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CONOXIA 100% lääkkeellinen kaasu, kryogeeninen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Happi 100 %

3. LÄÄKEMUOTO

Lääkkeellinen kaasu, kryogeeninen.

Nestemäinen happi on vaalean sininen. Kun kryogeeninen happi kaasuuntuu, se on 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 sukeltajantaudin 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.

- Sukeltajantaudin, 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 happiasapaine (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 $\text{PaO}_2/\text{SaO}_2$ 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 nenäkatettrin avulla virtausnopeudella 2–6 litraa minuutissa tai maskin avulla virtausnopeudella 5–10 litraa minuutissa. Potilaita, joilla ei ole hengitysvajauksen riskiä, ja joiden SpO_2 :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 happiosapaineeksi (PaO_2) voidaan saada >8 kPa riippumatta siitä, saavutetaanko positiivinen loppuulohengityspaine (PEEP) tai jatkuvasti positiivinen ilmatiepain (CPAP). Lyhytaikaista happihoitoa on valvottava toistuvilla PaO_2 -mittauksilla tai pulssioksimetrillä, joka antaa numeerisen arvon SpO_2 :lle. Nämä ovat kuitenkin vain epäsuoria kudosten happisaturaation mittaamenetelmiä. 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 SpO_2 -arvoa. Sisäänhengitettyä happea tulee titrata pitkäaikaisessa happihoidossa potilailla, joilla on krooninen hypoksinen hengityksen vajaatoiminta. $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$ -arvo 88–92 % arvioidaan yleensä riittäväksi potilailla, joilla on krooninen keuhkohtaumatauti (COPD). Liian suuri annostus voi nostaa hapen $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$ -arvon selvästi potilaan normaaliarvojen yläpuolelle, mikä voi aiheuttaa hengityslaman kemoreseptorien heikentyneen CO_2 -herkkyuden takia. Hyperkapniapotilaiden ja heikentyneestä CO_2 -herkkydestä 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 nesteen 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, ennenaikaiset). 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 ilmatiepaineen 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 kunnan ja hoidollisen tilan.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Varotoimenpiteet ennen lääkervalmisteen käsittelyä tai annostusta, ks. Erityiset varotoimet hävittämiselle 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.

- Suurvirtauksiset järjestelmät

Järjestelmä, joka on tarkoitettu potilaan hengitystä vastaavan kaasuseoksen antamiseen. Nämä järjestelmät on suunniteltu tuottamaan tietty happipitoisuus, johon ympäröivä ilma ei vaikuta (heikkennä), esim. venturimaskit tasaisella happivirtauksella, joiden avulla sisäänhengitysilmän happipitoisuus saadaan tietyksi.

- 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 täytynyt tila, jota ei voi tyhjentää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Normobaarinen happi

Itsesyttymisen lisääntynyt riski on otettava huomioon aina, kun happea käytetään. Riski on kohonnut toimenpiteissä, joihin sisältyy diatermiaa ja defibrillaatio-/sähköshokkihoitoa. Erityiset varoimet 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 sisäänhengitetystä 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 ($FiO_2 > 0,4$) 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 hapetta 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 ennenikäisesti 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 Furadantin (nitrofurantoiini), alkoholismien 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. Normaalitilanteessa 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

Yhteenvedo 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, pediatrisilla 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)	Tuntematon (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 (Paleltumat) HBO: Barotrauma	

HBO; hyperbaarinen happi

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Normobaarine n

Happimyrkytyksen alkuaireet 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 suosittelevat 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 ylläpitämiseksi. Hapenpuute tuottaa nopeasti anaerobisen tilanteen soluissa ja virhetoimintoja sekä solukuolemia. Ylihappetus 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 kaasukuplien määrää kudoksissa suhteessa sen antopaineeseen.

5.2 Farmakokinetiikka

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 perfuusiosta (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 kudusvaurioita. 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 resorptioon 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. Ympäristön ilman happipitoisuuden nousu lisää räjähtävien palojen vaaraa. Happi voi reagoida syttyviin aineisiin.

6.3 Kesto aika

Kryogeeniset säiliöt < 30 litraa: 1 kuukausi

Kryogeeniset säiliöt ≥ 30 litraa: 45 päivää

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

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

Säiliöt on säilytettävä suojassa, 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 kaasutyyppiä sisältävät kaasusäiliöt on säilytettävä erillään.

Täysinäiset ja tyhjät säiliöitä on säilytettävä erillään.

Säilytä ja kuljeta pystyasennossa venttiilit suljettuina.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Kaikki pakkaukset ovat tyhjiöeristettyjä säiliöitä, jotka on valmistettu ruostumattomasta teräksestä ja alumiinista ja jotka on tarkoitettu matalalämpöisten kondensoitujen kaasujen säilyttämiseen noin -180 °C:ssa. Saatavana on seuraavat koot:

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pakkaukset:

Kryogeeninen säiliö 230 litraa (185 000 litraa kaasua) ja 600 litraa (530 m³ kaasua).

Kryogeeniset säiliöt, joihin on liitetty annostelija potilaaseen suuntautuvan virtauksen säätämistä varten. Koot: 10, 12, 15, 20, 21, 26, 30, 31, 32, 36, 37, 40, 41, 45, 46 ja 55 litraa.

Alla olevassa taulukossa on kaasun likimääräinen määrä litroina 1 baarin ja 15 °C:n olosuhteissa:

Säiliön tilavuus litroina	10	12	15	20	21	26	30	31
Litraa kaasua	8400	10000	13000	17000	18000	22000	25000	26000

Säiliön tilavuus litroina	32	36	37	40	41	45	46	55
Litraa kaasua	27 000	30 000	31 000	34 000	34 000	38 000	39 000	46 000

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttö- ja käsittelyohjeet

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 jumittuneiden kierteiden voiteluun.
- Käsittele venttiileitä ja liitettäviä laitteita puhtain ja rasvattomin käsin (älä käytä voiteita tms.).
- Rasvaisten aineiden, esim. käsivoiteiden, käyttöä tulee välttää ylipainehoidon aikana.
- Kun puhdistat säiliöitä tai niihin liitettyjä laitteita, älä käytä palavia aineita, äläkä etenkin öljypohjaisia aineita. Varmista yhteensopivuus, jos et ole varma.
- Koska nestemäinen lääkkeellinen happi on erittäin kylmä neste, on olemassa paleltumavaara käsiteltäessä nestemäistä lääkkeellistä happea.
- Tarkista aina ennen käyttöä, että valmistetta on jäljellä riittävä määrä, jotta suunniteltu annostus on mahdollinen.
- Käytä vain nestemäiseen lääkkeelliseen happeen liitettäväksi tarkoitettuja laitteita.
- Tehtaalta toimitetusta säiliöstä tarkistetaan ennen käyttöönottoa, että säiliöt ovat sinetöityjä.

Säiliön käyttö

- Säiliön osat/venttiili voivat kylmentyä käytössä. Tämä käy ilmi jään muodostuksesta kylmille alueille ja varovaisuutta tulee noudattaa välttämällä näiden alueiden koskemista.
- Sulje laitteet tulipalon sattuessa tai jos niitä ei käytetä.

Säiliön kuljettaminen

- Ajoneuvossa kuljettamisen aikana kryogeeniset säiliöt on kiinnitettävä siten, etteivät ne pääse kaatumaan.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Linde Gas
BOX 30193
10425 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22087

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.03.2007./04.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Conoxia 100 %, Medicinsk gas, kryogen

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Syrgas 100%

3. LÄKEMEDELSFORM

Medicinsk gas, kryogen

Kryogen syrgas är ljus blå. När den omvandlas till gas är kryogen syrgas färglös och utan lukt eller smak.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Normobar syrgas

- För behandling av eller för att förebygga akut eller kronisk hypoxi oavsett genes.
 - Som del av färskgastillförseln vid anestesi eller intensivvård.
 - Som drivgas vid nebulisatorterapi.
 - Som första hjälpen-behandling med 100% syrgas vid dykarsjuka
- Dessa indikationer gäller för alla åldersgrupper.

- För behandling av akut attack av Hortons huvudvärk (cluster headache).
Denna indikation gäller endast för vuxna.

Hyperbar syrgas (HBO)

Medicinsk syrgas under hyperbart tryck används för behandling vid tillstånd där det är fördelaktigt att öka syrgashalten i blod och andra vävnader över vad som är möjligt vid normobart tryck.

- För behandling av dykarsjuka, luft/gas-embolier av annan genes.
- Vid kolmonoxidförgiftning är HBO-terapi företrädesvis indicerat hos patienter som är eller har varit medvetslösa eller som uppvisat neurologiska symtom och/eller kardiovaskulär påverkan, eller grav acidosis och hos gravida kvinnor, oavsett kolmonoxid-hemoglobin(COHb)-värde.
- Som tilläggsbehandling vid osteoradionekros, clostridium-myonekros (gasgangrän).

Behandlingen kan användas i alla åldersgrupper (se även 4.2 and 4.4)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Normobar syrgas

Allmänna rekommendationer

Syftet med syrgasbehandling, t ex korrigerande av hypoxi, är att säkerställa att syrgasens partialtryck i artärblod (PaO_2) ej understiger 8,0 kPa (60 mmHg) eller att syrgasmättnaden av hemoglobin i artärblod (SaO_2) ej understiger 90 %. Detta uppnås genom att justera syrgasfraktionen i inandad gas.

Den lägsta syrgasfraktionen i inandad gas som behövs för att uppnå önskat resultat av behandlingen (ett säkert PaO_2) ska användas. Behandlingen skall fortlöpande utvärderas och behandlingseffekten mätas med $\text{PaO}_2/\text{SaO}_2$ eller med en uppskattning av SaO_2 t ex SpO_2 . Syrgasfraktionen i inandad gas skall regleras efter varje patients unika behov med iakttagande av risken för syrgastoxicitet (Se Överdosing, avsnitt 4.9). Vid uttalad hypoxi kan syrgasfraktioner som kan medföra risk för syrgastoxicitet ändå vara indicerat.

Akut eller kronisk hypoxi – spontanandning - korttidsbehandling

I akutsituationer tillförs syrgas vanligen via näsgrimma med ett flöde på 2-6 l/min eller via ansiktsmask med ett flöde på 5-10 l/min. Patienter, där det inte föreligger en risk för andningssvikt och med ett initialt $\text{SpO}_2 < 85\%$, kan behandlas med 10-15 l/min med mask med en reservoar. Patienter med misstänkt känd kronisk respiratorisk sjukdom (t ex KOL) som kan ha minskad kemoreceptor-känslighet, ska behandlas med försiktighet eftersom en generös användning av syre kan leda till andningsdepression. När 100% syrgas är indicerat, ska en ansiktsmask med reservoar (syrgasflödet måste vara tillräckligt för att hålla reservoaren delvis eller helt fylld – dvs undvika kollaps under andningen) eller ett demandventilsystem användas.

Syrgasfraktionen i inandad gas ska hållas så att man med eller utan positivt end-expiratoriskt tryck (PEEP) eller kontinuerligt positivt luftvägstryck (CPAP) kan upprätthålla ett arteriellt syrgastryck (PaO_2) > 8 kPa.

Effekten av korttidsbehandling med syrgas skall övervakas med hjälp av upprepade bestämningar av (PaO_2) eller med pulsoximetri som ger ett numeriskt värde för (SpO_2). Dessa mätmetoder är dock endast indirekta mått på syresättningen i vävnad. Det är viktigt att behandlingens effekt även bedöms kliniskt.

Akut eller kronisk hypoxi – spontanandning - långtidsbehandling

Vid långtidsbehandling, kan syrgas tillföras via speciellt utformade maskar, t ex Venturi-masker där den levererade syrgaskoncentrationen kan justeras och är beroende på gasflödet och ventilen på masken. Vanligen används koncentrationer på 24 till 35 %.

Behovet av syrgas ska styras av resultatet av arteriella blodgas-mätningar och/eller genom mätning av SpO_2 . Den inandade syrgasen måste titreras när den används till långtidsbehandling av patienter med kronisk hypoxisk andningssvikt. Ett $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$ mellan 88 and 92% bedöms vanligtvis som tillfredsställande i patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). En alltför generös tillförsel kan öka syrgas $\text{SaO}_2/\text{SpO}_2$ klart över patientens normalvärde, vilket kan orsaka andningsdepression på grund av kemoreceptorernas okänslighet för CO_2 . Vid justeringar av syrgasbehandlingen hos patienter med hyperkapni eller reducerad CO_2 -känslighet, skall blodgaser följas för att undvika en kraftig ökning i den arteriella koldioxidspänningen.

Färskgastillförsel vid narkos eller intensivvård – assisterad eller kontrollerad andning

Syrgas används ofta på intensivvårdsavdelningar. Den inandade syrgasen måste titreras till varje patients individuella behov. Syrgas administreras vanligen med assisterad eller kontrollerad ventilation. PEEP är allmänt vedertagen för att förbättra ventilationen/perfusionsmatchningen, rekrytera luftvägar och lungvolym, och därigenom minskad shunt.

Under generell anestesi/narkos är en fraktion av inandad syrgas på cirka 0,3 vanligen tillräcklig. Högre fraktioner kan användas i patienter om det finns behov.

Om syrgas blandas med andra gaser, måste syrgasfraktionen bibehållas på minst 0,21 i den inandade gasblandningen. Fraktion av inandad syrgas kan ökas upp till 1,0.

Nebulisering

När syrgas används för nebulisation, kan den användas som enda drivgas (100% i tillräcklig flödes hastighet för att nebulisera vätskan i nebulisatorns läkemedelsbehållare) eller uppblandad med luft. I nebuliseringsterapi är flödet av syrgas och/eller syrgas blandad med luft vanligtvis ett kontinuerligt flöde på 6-8 l/min.

Första hjälpen-behandling

I nödsituationer då 100% syrgas är indicerat, ska en ansiktsmask med reservoar (syrgasflödet måste vara tillräckligt för att hålla reservoaren delvis eller helt fylld – dvs undvika kollaps under andningen) eller ett demandventilsystem användas.

Användning av ren syrgas (FiO₂ 1,0) vid tidigt omhändertagande av dykare som visar tecken och/eller symtom på dykarsjuka underlättar diffusion/eliminering av kväve från blod och vävnader, vilket leder till en minskning av kvävebubblor och gasemboli.

Hortons huvudvärk (cluster headache)

Vid behandlingen av Hortons huvudvärk (cluster headache) ges syrgas via ansiktsmask, från ett icke-återandningssystem. Syrgasbehandlingen skall påbörjas så fort som möjligt efter symtomdebuten och fortgå under ca 15 minuter eller tills dess värken släppt. Vanligen är syrgasflöden mellan 7 - 10 liter per minut tillräckligt för att ge symptomlindring, men hos vissa patienter krävs högre flöden upp till 15 liter per minut för att få effekt. Syrgasbehandlingen bör avslutas om ingen effekt kan noteras efter 15-20 minuter.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av syrgas i barn i alla åldersgrupper är väletablerat. Doseringsanvisningarna för barn är de samma som för vuxna utom för nyfödda (fullgångna, near term, prematura). Hos nyfödda måste noggrann övervakning utföras under behandlingen. Syrgas kan tillföras i en koncentration upp till 100% för att säkerställa adekvat syresättning, men under kortast möjliga tid. Syrgas kan användas vid återupplivning av nyfödda, men riktlinjer rekommenderar att luft används initialt. Lägsta möjliga effektiva koncentration bör eftersträvas för att säkerställa en adekvat syresättning. Syrgas i låg koncentration upp till 40% (FiO₂ 0,4) i kombination med CPAP rekommenderas som initial terapi.

Hyperbar syrgas

Allmänna rekommendationer

HBO skall endast ges av väl kvalificerad sjukvårdspersonal. Hyperbar syrgasbehandling (HBO) innebär att 100 % syrgas administreras med ett tryck över atmosfärstrycket vid havsnivå (1atmosfär = 101,3 kPa = 760 mmHg). Av säkerhetsskäl bör trycket vid HBO ej överskrida 3 atmosfärer.

Durationen för ett behandlingstillfälle med HBO med ett tryck motsvarande 2 till 3 Atö, är normalt mellan 60 minuter och 4 – 6 timmar beroende på indikation. Behandlingar kan vid behov upprepas 2 – 3 gånger dagligen beroende på indikation och det kliniska tillståndet. Ökning och sänkning av trycket ska ske långsamt i enlighet vedertagna rutiner för att undvika risken för tryckskador t ex barotrauma. Längden och frekvensen i behandlingen ska bestämmas av den behandlande läkaren, med hänsyn till patientens fysiska tillstånd och medicinska status.

Pediatrik population

HBO kan användas för barn i alla åldrar. Behandlingens längd och frekvens ska bestämmas av den behandlande läkaren som måste beakta patientens fysiska tillstånd och sjukdomsstatus.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder som bör vidtas före hantering och administrering, se Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering (avsnitt 6.6)

Syrgas tillförs via inandningsluften. Vid utandning, så lämnar den utandade gasen inklusive eventuellt överskott av syre patienten och blandas ut med den omgivande luften.

Syrgas tillförs med för detta avsedd utrustning.

Normobar syrgas

Spontanandning

Det finns ett stort antal utrustningar avsedda för syrgasadministrering till patienter som spontanandas, t ex:

- *Lågflödessystem*

Det enklaste systemet som ger en tillblandning av syrgas till den inandade luften, t ex ett system där syrgasen doseras via en enkel rotameter kopplad till en näskateter eller ansiktsmask.

- *Högflödessystem*

System avsedda att ge en gasblandning motsvarande hela patientens andetag. Dessa system är avsedda att ge en fast syrgaskoncentration som ej påverkas – späds av omgivningsluften, t ex Venturimask med konstant syrgasflöde för att ge en fast syrgaskoncentration i inandningsluften.

- *Demand valve system*

Ett demandvalvsystem (t ex en ventil som styrs av spontanandning) är ett system utformat för att leverera 100% syrgas utan tillblandning av omgivningsluft, avsedd för kortvarig användning med mask.

Assisterad och kontrollerad andning

Då syrgas ges som assisterad eller kontrollerad andning, används vanligen en blandning av syrgas och luft för att uppnå önskad syrgasfraktion. Gasen kan ges via mask, trakealtub eller trakeostomi.

Färskgastillförsel vid narkos

Vid narkos används speciell narkosutrustning. Narkosutrustningen består vanligtvis av ett speciellt utformat cirkelsystem avsett för delvis återandning. Ofta används ett cirkelsystem med återandning med koldioxid absorberent som tillåter en del av den utandade gasen att återcirkulera och inandas igen.

Syresättning genom extrakorporealt membran

Syrgas ges normalt via inandning, men kan också tillföras genom en sk oxygenator direkt till blodet vid bl. a. hjärtkirurgi med hjärtlungmaskin, eller till patienter med allvarlig behandlingsresistent hypoxia som kräver extrakorporeal membransyresättning/extrakorporealt stöd för lungorna (ECMO/ECLA).

Hyperbar syrgas

HBO ges i specialbyggda tryckkammare avsedda för hyperbar syrgasbehandling i vilka tryck upp till motsvarande 3 atmosfärer (Atö) kan bibehållas. HBO kan också ges via en mycket tättslutande ansiktsmask, huv, som sluter kring huvudet eller genom en trakealtub.

4.3 Kontraindikationer

Normobar syrgas

Det finns inga absoluta kontraindikationer till normobar syrgasbehandling.

Hyperbar syrgas

HBO är kontraindicerat hos patienter med obehandlad pneumothorax, eller andra oavsiktligt gasfyllda utrymmen utan möjlighet att ventileras (tryckreducera).

4.4 Varningar och försiktighet

Normobar syrgas

Närhelst syrgas används, måste alltid risken för självantändning beaktas. Risken ökar i procedurer som involverar diatermi och defibrillering/elkonvertering. För anvisningar om destruktion och övrig hantering av den medicinska produkten se avsnitt 6.6.

Som en generell rekommendation, ska höga koncentrationer av syrgas bara tillföras under kortast möjliga tid för att uppnå de önskade kliniska effekterna. Den inandande syrgaskoncentrationen ska minskas så snart som möjligt till den lägsta koncentration som behövs. Patienten ska monitoreras med upprepade analyser av PaO₂ eller SpO₂ och koncentrationen av inandad syrgas ska titreras för att bibehålla dessa parametrar på en acceptabel klinisk nivå.

Långvarig exponering av högre koncentrationer av syrgas än de nedan listade, kan resultera i syrespecies/fria radikaler och sedan orsaka inflammation. Således ska risken för syrgasorsakad lungdysfunktion (t ex tecken eller symptom på akut lungskada/respiratory distress syndrome) beaktas.

Nytta/riskförhållandet vid långvarig exponering av höga koncentrationer måste bedömas på individuell nivå. Den samlade evidensen tyder på att risken för syrgastoxicitet kan minimeras om behandlingen följer dessa riktlinjer [fraktionen av inandad syrgas i den inandade luften/gasblandningen (FiO_2)]:

- Syrgas i koncentrationer upp till 100 % (FiO_2 1,0) bör ej överstiga 6 timmar
- Syrgas i koncentrationer över 60 – 70 % (FiO_2 0,6 – 0,7) bör ej ges under mer än 24 timmar
- Syrgaskoncentrationer > 40 % (FiO_2 > 0,4) kan potentiellt ge upphov till skador efter 2 dygn

Vid höga koncentrationer av syrgas i inandningsluften/gasen minskar koncentrationen/trycket av kvävgas. Härigenom sänks koncentrationen av kvävgas i vävnad och i lungan (alveolerna). Om syretas upp från alveolen till blodet snabbare än vad det tillförs med inandningsgasen kan alveolkollaps uppkomma (atelektasbildning). Bildandet av atelektatiska lungavsnitt medför en risk för försämrad syresättning av artärblodet pga att det ej kommer att ske något gasutbyte inom de atelektatiska lungavsnitten trots genomblödning. Som en följd uppkommer ett försämrat ventilation/perfusionsförhållande, en ökad shunt.

Höga koncentrationer av syrgas kan hos patienter, med minskad känslighet för koldioxidspänningen i artärblod, medföra andningsdepression som i sin tur kan orsaka koldioxidretention som i extrema fall kan leda till koldioxidnarkos.

Pediatrik population

Särskild försiktighet bör iakttas när nyfödda behandlas, eftersom de har svagare försvarssystem och en sämre förmåga att oskadliggöra fria radikaler än andra populationer. Således ökar de potentiellt negativa effekterna av för hög syresättning hos prematura/för tidigt födda och near term. Den absolut lägsta koncentration, som ger önskat resultat, ska användas för att minimera risken för ögonskada, retrolental fibroplasi (ROP) och bronko-pulmonell dysplasi (BDP) eller andra tänkbara biverkningar som kan uppkomma vid en mycket lägre syrgaskoncentration/fraktion än i andra populationer.

Hyperbar syrgas

Trycket bör ökas och sänkas långsamt för att undvika risk för tryckskador t ex barotrauma

HBO ska användas med försiktighet hos gravida kvinnor och hos kvinnor som kan tänkas vara gravida, på grund av den eventuella risken för skada på fostret orsakat av oxidativ stress. Användningen ska bedömas för varje enskild patient.

HBO ska användas med försiktighet hos patienter med pneumothorax eller med andra oavsiktligt gasfyllda utrymmen utan möjlighet till tryckreducering (t ex luft i hjärtsäcken) och som är behandlade med ett pleuradränage och/eller patienter med en sjukdomshistoria av pneumothorax. Användningen ska bedömas för varje enskild patient med beaktande för risken av en ny tryck-pneumothorax.

Användningen av feta substanser, t ex kosmetika, ska undvikas för att minimera risken för självtändning.

Pediatrik population

Erfarenheterna i nyfödda, barn och hos ungdomar är begränsad. Nytt/riskförhållandet ska bedömas för varje enskild patient

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

De lungskadande effekterna som kan framkallas av höga koncentrationer av syrgas (se Varningar och försiktighet, avsnitt 4.4) kan förstärkas genom samtidig användning av läkemedel mot cancer t ex bleomycin, cisplatin och doxorubicin, anti-arytmika som t ex amiodaron, antibiotika som t ex furadantin (nitrofurantoin), alkohol-avvänningsmedel som t ex disulfiram samt kemikalier som t ex paraquat.

Pediatrik population

Inga andra interaktioner är kända än de i den vuxna populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Normobar syrgas

Inga litteraturstudier har kunnat identifieras som undersöker den möjliga toxiciteten av normobar hyperoxi på embryots eller fostrets utveckling eller fortplantning (se Prekliniska säkerhetsuppgifter, avsnitt 5.3).

Graviditet

Syrgastillförsel har inga kända negativa effekter på fostret. Kvinnor i fertil ålder kan använda syrgas.

Amning

Syrgastillförsel har inga kända negativa effekter på det diande barnet. Syrgas kan användas under amning.

Fertilitet

Syrgastillförsel har inga kända negativa effekter på fertilitet

Hyperbar syrgas

HBO behandling under dräktigheten i mus, råtta, hamster och kanin ledde till toxicitet (se Prekliniska säkerhetsuppgifter, avsnitt 5.3).

Graviditet

HBO ska användas med försiktighet under graviditeten och hos kvinnor som kan tänkas vara gravida på grund av en möjlig risk för skada på fostret utlöst av syrgas-stress. Vid svår kolmonoxidförgiftning ska nytta/riskförhållandet vid HBO-användning bedömas för varje enskild patient.

Amning

HBO har inga kända skadliga effekter på amning, likväl ska amning undvikas under själva HBO-behandlingen.

Fertilitet

HBO-behandling och effekten på fertilitet har inte studerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Syrgas har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att köra fordon och använda maskiner. Under normala omständigheter påverkar inte medicinsk syrgas medvetandegraden. Patienter som behöver kontinuerligt syrgasstöd bör utvärderas på individuell basis, där hela deras medicinska situation tas i beaktande, vid utvärderingen om det är lämpligt att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nedanstående förteckning av biverkningar härrör från publicerad vetenskaplig medicinsk litteratur och säkerhetsuppföljning av produkten.

De mest allvarliga biverkningarna som kan uppträda är allvarliga svårigheter att andas, så kallad akut lungsvikt/ARDS (respiratory distress syndrome). En alltför generös syrgastillförsel kan också orsaka andningsdepression hos känsliga patienter med reducerad kemoreceptorkänslighet, vilket kan ses t ex hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Pediatrik population

Vid användning av syrgas i nyfödda ska risken för ROP hos för tidigt födda och utvecklandet av BPD beaktas. Utöver dessa två risker, finns det inga andra biverkningar än de som är rapporterade för vuxna.

Tabell med summering av biverkningar

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Psykiska störningar	-	-	-	-	HBO: Oro	-
Centrala och perifera nervsystemet	-	-	-	Andningsdepression (kemo-receptor känslighet)	HBO: Förvirring, medvetslöshet, ospecificerad epilepsi	-
Ögon	-	-		Retrolental fibroplasi hos neonatala barn	HBO Myopi	-
Öron och balansorgan	-		HBO Tryckkänsla i mellanörat, sprucken trumhinna	-	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-		Atektaser, pleurit	Lungfibros, Bronkopulmonell dysplasi HBO: Tryckkänsla i bihålor	Akut lungsvikt/ (ARDS, respiratory distress syndrome)	
Skada					Bränn/ köldskada HBO: Baro-trauma	

HBO; Hyperbar syrgas

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Normobar syrgas

Första symtom på syrgasintoxikation är hosta och tecken och symtom på pleurit/lungsäcksinflammation och efterföljande symtom på akut lungsvikt (ARDS)

I händelse av överdosering av syrgas ska koncentrationen sänkas. Symtomatisk behandling ska påbörjas i syfte att bevara vitala funktioner (t ex bör andningsunderstöd ges om patienten visar tecken på sviktande andning).

Behandling med syrgas är förknippad med risk för baro/volu-trauma om det inte finns någon möjlighet till tryckreducering i utrustningen för syrgasadministrationen, t ex när det inte finns någon tryckreduceringsventil i syrgasutrustningen.

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

I KOL-patienter med reducerad kemoreceptorkänslighet kan administrering av syrgas leda till andningsdepression och i extrema fall till koldioxidnarkos.

Pediatrik population

Risken för överdosering, pga en alltför generös tillförsel av syrgas till nyfödda vid återupplivningsförsök och under tidiga skeden i livet ska beaktas. Gemensamma riktlinjer rekommenderar luft initialt vid återupplivningsförsök och syrgasbehandling endast om den nyfödda är otillräckligt syresatt.

Höga koncentrationer/fraktioner av syrgas och fluktuation i syresättning bedöms bidra till utvecklingen av ROP.

Hyperbar syrgas

Risken för överdos är större under HBO-behandling.

Pediatrik population

Det finns endast begränsad information tillgänglig om HBO-behandling i den pediatrika populationen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:

Alla övriga terapeutiska produkter medicinska gaser, syre, ATC-kod V03AN01

Normabar syrgas

Den omgivande luften består av cirka 21% syre. Syrgas är nödvändigt för mänskligt liv och måste kontinuerligt tillföras all vävnad för att upprätthålla cellernas energiproduktion. Slutmålet för syrgasen är mitokondrierna i de enskilda cellerna där syrgasen deltar i en enzymatisk kedjereaktion som frigör energi. Syrgas är en vital komponent i cellernas intermediär-metabolism för att frigöra energi, dvs den aeroba produktionen av adenosintrifosfat (ATP) i mitokondrierna. Genom att öka syrgasfraktionen i den inandade gasblandningen, ökar partialtryckgradienten som styr transporten av syre till cellerna. Syrgas ökar frisläppningen av kolmonoxid (CO) vilken är bundet till hemoglobin och andra proteiner innehållande järn. Syrgas motverkar därför den negativa effekten av blockeringen orsakad av kolmonoxidens bindning till järn.

Syrgas är livsviktigt för att upprätthålla cell-metabolismen och för cellulär homeostas. Brist på syre orsakar snabbt en anaerob miljö med funktionsstörning i cellerna och efterföljande celledöd. Syrgas är därför helt nödvändigt för en normal cellfunktion. För hög syresättning kan bilda fria radikaler. Om förmågan att ta hand om reaktiva syreradikaler överskrids, finns det en risk för cellulär toxicitet, inflammatorisk reaktion orsakad av syreradikaler.

Hyperbar syrgas

HBO-terapi ökar syre löst i plasma och därmed syresättningen av blodet. Syresättningen i vävnaderna förbättras därmed. Den ökade syresättningen är viktig när det gäller kritisk hypoxisk vävnad, t ex penumbra kring en svår nekros. Den ökade syresättningen återställer cellmetabolismen och förbättrar därmed vävnadsfunktionen. Den underlättar också försvarssystemet och förmågan att döda bakterier i vävnaderna, speciellt vid anaeroba infektioner. HBO minskar, i relation till det tryck den ges med, volymen gasbubblor i vävnad, i enlighet med Boyles lag.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Normobar syrgas

Absorption

Syrgas tillförs genom inandning för att sedan transporteras till alveolerna. Alveolernas partiella syrgastryck ($P_{A}O_2$) är drivkraften för syrgastransporten från de ventilerade alveolerna genom alveol-kapillärmembranet.

Distribution

Syrgas transporteras med systemcirkulationen till alla vävnader i kroppen, i huvudsak reversibelt bundet till hemoglobin. Endast en liten del är fritt löst i plasman. Syrgastillförseln är beroende av syrgashalten och hjärtminutvolymen. Genomblödningen i vävnader är beroende av hjärtminutvolym, systemcirkulation, blodtryck och regional perfusion.

(innehåll av syrgas: $(1,34 \times [Hb] \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,023 \text{ ml/dl/kPa})$).

Metabolism

Syrgas diffunderar från blodet i den perifera kapillärbädden och når cellerna där det är en del av den interna metabolismen, aerob energiproduktion. Nettoeffekten av den aeroba metabolismen är energiproduktion [adenosintrifosfat (ATP)] och koldioxid och vatten.

Eliminering

Efter transport från cellerna i blodet utandas koldioxiden via lungorna. Vatten från energiproduktionen utsöndras via njurarna. Syrgas som inte har medverkat i den intermediära metabolismen når lungorna och blir utbytta i det alveolära gasutbytet.

Hyperbar syrgas

HBO behandling påskyndar ytterligare frisättningen av kolmonoxid i förhållande till att andas 100% syrgas under normalt tryck.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Normobar syrgas

Effekter i non-clinical studier observerades endast vid exponering avsevärt högre än klinisk maximal exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Pre-kliniska studier har visat att kontinuerlig inandning av ren syrgas under lång tid kan ha skadliga effekter. Vävnadsskador kan framkallas i lungorna, ögonen och centrala nervsystemet.

Uttalade skillnader ses avseende tiden till dess att patologiska förändringar uppträder mellan djurarter och mellan djur av samma art.

Hyperbar syrgas

Effekter i pre-kliniska studier observerades endast vid exponering avsevärt högre än klinisk maximal exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

HBO-behandling under dräktigheten hos möss, råttor, hamster och kanin har lett till ökad risk för avbruten dräktighet, fosterskador och minskad födelsevikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Syrgas är ett oxiderande ämne som underhåller förbränning. Undvik oljor, fett eller andra kemikalier som kan antändas då syrgas under högt tryck används. Ökad koncentration av syrgas i den omgivande luften ökar risken för explosiv brand. Syrgas kan reagera med brännbara ämnen.

6.3 Hållbarhet

Behållare med < 30 liter: 1 månad

Behållare med ≥ 30 liter: 45 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga speciella förvaringsanvisningar vad gäller temperatur, annat än de som gäller för gasbehållare och gas under tryck (se nedan).

Rök inte eller använd öppen eld i utrymmen där medicinska gaser förvaras.

Förvara gasbehållare i ett låst och välventilerat utrymme reserverat för medicinska gaser (gäller ej hemmiljö).

Förvara gasbehållare under tak, håll dem torra och rena, fria från olja och fett och åtskilda från brännbara ämnen.

Får inte utsättas för stark värme.

Föres i säkerhet vid brandfara.

Se till att behållaren inte utsätts för stötar och fall.

Behållare innehållande olika typer av gaser skall förvaras åtskilt.

Förvara tomma och fulla behållare åtskilda.

Förvaras och transporteras upprätt med stängda ventiler.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Samtliga förpackningar är vakuumisolerade behållare tillverkade av rostfritt stål och aluminium avsedda för lagring av djupkylda kondenserade gaser vid ca -180 °C. Följande storlekar används: Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Förpackningar:

Behållare 230 liter (185 000 liter gas) och 600 liter (530 m³ gas).

Behållare försedda med doseringsutrustning för reglering av flödet till patienten. Storlekar: 10, 12, 15, 20, 21, 26, 30, 31, 32, 36, 37, 40, 41, 45, 46 och 55 liter.

Behållarna ger följande antal liter vid gas mätt vid referenstillståndet 1 bar och 15 °C.

Behållare i liter	10	12	15	20	21	26	30	31
Liter gas	8400	10000	13000	17000	18000	22000	25000	26000

Behållare i liter	32	36	37	40	41	45	46	55
Liter gas	27000	30000	31000	34000	34000	38000	39000	46000

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Flaskan får inte kasseras utan ska returneras till leverantören.

Allmänna försiktighetsåtgärder

- Medicinska gaser får endast användas för medicinska ändamål.
- Rök inte eller använd öppen eld i områden där medicinska gaser administreras
- Lägg aldrig en syrgasmask eller näsgrimpa direkt på textilier när behandling pågår – textilier som blivit syrgasmättade kan bli mycket lättantändliga och orsaka brand. Om detta skulle inträffa skaka och vädra ur sådana textilier ordentligt.
- Använd aldrig fett, olja el dylikt för att smörja gängor som kärvar.
- Hantera ventiler och därtill hörande utrustning med rena och fettfria (handkräm etc.) händer. Undvik användning av feta ämnen, t ex handkräm, under behandling med HBO.

- Använd inte brännbara produkter och speciellt inte oljebaserade material, vid rengöring av behållare eller tillhörande utrustning. I tveksamma fall kontrollera kompatibiliteten.
- Då flytande medicinsk syrgas är en mycket kall vätska finns det risk för köldskador vid all hantering av flytande medicinsk syrgas.
- Innan användning - säkerställ att det finns tillräckligt med produkt (gas) kvar för att kunna slutföra den planerade administrationen av syrgas.
- Använd en endast standardutrustning utformad för administrering av syrgas.
- Vid leverans från tillverkaren ska behållarna ha en intakt försegling.

Ordningställande för användning

- Avlägsna förseglingen från utloppet före användningen.

Användning av behållaren

- Delar av kärlet/ventilen kan bli kalla under användning. Detta syns genom att is bildas på de kalla delarna. Var försiktig och vidrör inte dessa delar.
- Stäng av utrustningen vid brand eller om den inte används.

Transport av behållare

- Under transport i fordon skall behållarna vara fastspända för att förhindra dem från att falla.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Linde Gas
 BOX 30193
 10425 Stockholm
 Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

22087

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.03.2007./04.08.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.02.2022