

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

MEDIOX 100% v/v, medicinaal gas, samengeperst

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof (O₂) 100% v/v

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, samengeperst

Zuurstof is een kleurloos, geurloos en smaakloos gas.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Normobare zuurstoftherapie:

- Behandeling of preventie van acute of chronische hypoxie.
- Behandeling van clusterhoofdpijn

Hyperbare zuurstoftherapie:

- Behandeling van ernstige koolmonoxidevergiftiging. (Bij koolmonoxidevergiftiging is hyperbare zuurstoftherapie essentieel bij patiënten die het bewustzijn zijn verloren, die neurologische verschijnselen, cardiovasculaire disfunctie of ernstige acidose hebben of zwanger zijn (allemaal ongeacht COHb-gehaltes)).
- Behandeling van decompressieziekte, of lucht/gas embolie van andere oorsprong.
- Als ondersteunende behandeling bij osteoradionecrose.
- Als ondersteunende behandeling bij clostridiale myonecrose (gascangreen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het medicinale gas zuurstof 100% is bedoeld voor inhalatie of kunstmatige toediening in de longen na verdamping. Er dient zorg te worden gedragen voor de bevochtiging en eventuele verwarming van de zuurstof, teneinde irritatie van de slijmvliezen te voorkomen.

De concentratie, stroomsnelheid en duur van de behandeling wordt bepaald door de arts, op basis van de kenmerken van elke aandoening.

Hypoxemie is een toestand waarbij de arteriële partiële zuurstofdruk (PaO₂) onder 10 kPa (<70 mmHg) is. Een zuurstofdrukniveau van 8 kPa (55/60 mmHg) leidt tot respiratoire insufficiëntie.

Hypoxemie wordt behandeld door het verrijken van de ingeademde lucht van de patiënt met extra zuurstof. De beslissing om zuurstofbehandeling te starten, hangt af van de ernst van hypoxemie en het individuele tolerantieniveau van de patiënt.

Het doel van zuurstoftherapie is het handhaven van een PaO₂ van > 60 mmHg (7,96 kPa) of een zuurstofsaturatie in het arteriële bloed van ≥ 90%..

Als zuurstof verdund met een ander gas wordt toegediend, moet de zuurstofconcentratie in ingeademde lucht (FiO₂) minimaal 21% zijn.

Normobare zuurstoftherapie

Zuurstoftoediening moet voorzichtig gebeuren. De dosering moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt, zuurstofdruk moet boven 8,0 kPa (60 mmHg) blijven en de verzadiging van zuurstof aan hemoglobine moet > 90% zijn. Regelmatige controle van arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofverzadiging (SpO₂)) en klinische beoordeling zijn noodzakelijk. Daarbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademingslucht voor de individuele patiënt; dit is de laagste dosering om een druk van 8 kPa (60 mmHg) te handhaven. Hogere concentraties moeten worden toegediend voor de kortst mogelijke duur en moeten vergezeld gaan van nauwlettende controle van bloedgaswaarden.

Zuurstof kan veilig worden toegediend in de volgende concentraties gedurende de aangegeven tijden:

Tot 100%	minder dan 6 uur
60-70%	gedurende 24 uur
40-50%	gedurende de tweede 24 uur

Zuurstof is potentieel toxisch na twee dagen bij concentraties > 40%.

Zelfstandig ademende patiënten :

De effectieve zuurstofconcentratie moet minimaal 24 % zijn. Normaal gesproken wordt een minimum van 30 % zuurstof toegediend om therapeutische concentraties met een veiligheidsmarge te bereiken .

Behandeling met zuurstof met hoge concentratie (> 60 %) is geïndiceerd voor korte perioden in geval van ernstige astma- exacerbatie , longembolie , longontsteking , fibroserende alveolitis , enz.

Behandeling met zuurstof met lage concentratie is geïndiceerd bij patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie ten gevolge van chronische obstructie van de luchtwegen of andere oorzaken .

De zuurstofconcentratie mag niet meer dan 28 % bedragen, bij sommige patiënten kan 24 % al excessief zijn.

Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot 100 %) is mogelijk , maar met de meeste systemen van toediening is het erg moeilijk om een hogere concentratie van > 60 % (80 % bij kinderen) te behalen.

Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie :

Zuurstof moet worden toegediend met een stroomsnelheid van 0,5 tot 2 liter per minuut en de snelheid moet worden aangepast aan de bloedgaswaarden . De effectieve zuurstofconcentratie wordt onder de 28 % gehouden en soms zelfs onder de 24 % bij patiënten die een ademhalingsstoornis hebben waarbij de ademhaling wordt geprikkeld door hypoxie.

Chronische respiratoire insufficiëntie als gevolg van chronische obstructieve longziekten (COPD) of andere aandoeningen :

De behandeling wordt afgestemd op basis van de bloedgaswaarden . Arteriële partiële zuurstofdruk (PaO₂) moet > 60 mmHg (7,96 kPa) zijn en de zuurstofsaturatie in arteriële bloed \geq 90 % . De meest gebruikte toedieningssnelheid is 1 tot 3 liter per minuut gedurende 15 tot 24 uren per dag , ook tijdens de REM - slaap (de meeste hypoxemiegevoelige periode van de dag) . Tijdens een stabiele periode van de ziekte, moeten de CO₂-levels tijdens het toedienen van zuurstof twee keer per 3-4 weken of 3 keer per maand worden gecontroleerd, omdat het CO₂-gehalte kan verhogen tijdens het toedienen van zuurstof (hypercapnie) .

Patiënten met een acute respiratoire insufficiëntie

Zuurstof moet met een snelheid van 0,5 tot 15 liter per minuut worden toegediend , de snelheid moet worden aangepast op basis van de bloedgaswaarden . In noodgevallen zijn bij patiënten met ernstige ademhalingsmoeilijkheden aanzienlijk hogere doses (tot 60 liter per minuut) nodig.

Patiënten op kunstmatige beademing :

Als zuurstof wordt gemengd met andere gassen , moet de zuurstoffractie in het geïnhalede gasmengsel (FiO₂) worden gehandhaafd op ten minste 21 % . In de praktijk wordt 30 % als ondergrens gehanteerd. Het ingeademde zuurstofpercentage kan worden verhoogd tot 100 % indien nodig .

Neonaten:

Bij pasgeborenen kan in uitzonderlijke gevallen tot 100 % zuurstof worden toegediend, maar tijdens de behandeling moet de pasgeborene nauwlettend worden gecontroleerd. Voor het bewerkstelligen van adequate oxygenatie dient de laagste nog werkzame concentratie te worden bepaald. Als regel dienen zuurstofconcentraties in de ingeademde lucht van boven de 40% te worden vermeden, vanwege het risico op oogbeschadigingen (retinopathie) of longcollaps. De zuurstofdruk in arterieel bloed dient nauwlettend te worden gecontroleerd en dient onder de 13.3 kPa (100 mmHg) te worden gehouden. Als bovendien grote variaties in oxygenatie worden voorkomen, wordt het risico op beschadiging van de ogen gereduceerd. (zie ook §4.4)

Bij clusterhoofdpijn wordt 100% zuurstof toegediend met een stroomsnelheid van 7 l/m gedurende 15 minuten via een nauwsluitend gezichtsmasker. De behandeling dient te starten bij aanvang van een aanval.

Hyperbare zuurstoftherapie

Dosering en druk moeten altijd worden aangepast aan de klinische toestand van de patiënt en de behandeling mag alleen worden toegediend op medische indicatie. Hieronder zijn een paar aanbevelingen op basis van de huidige kennis.

Hyperbare zuurstoftherapie wordt gegeven onder druk van minimaal 1 atmosfeer (1,013 bar) tussen 1,4 en 3,0 atmosfeer (meest gebruikelijk is een druk tussen de 2 en 3 atmosfeer). Hyperbare zuurstoftherapie wordt gegeven met behulp van een speciaal geconstrueerde drukkamer. Hyperbare zuurstoftherapie kan tevens worden gegeven via een zeer nauwsluitend gezichtsmasker met een kap die rond het hoofd sluit of door een tracheale buis.

Een behandelsessie duurt 45 tot 300 minuten, afhankelijk van de indicatie.

Acute hyperbare zuurstoftherapie houdt soms maar één of twee sessies in, maar chronische therapie kan 30 of meer sessies vergen. Indien nodig kunnen de sessies 2 tot 3 keer per dag herhaald worden.

• **Koolmonoxidevergiftiging:**

Na koolmonoxide vergiftiging dient zo snel mogelijk bij hoge concentraties zuurstof (100 %) toegediend te worden tot carboxyhemoglobineconcentraties onder gevaarlijke niveaus (ongeveer 5 %) zijn gedaald .

Hyperbare zuurstoftherapie (beginnend bij 3 atmosfeer) is geïndiceerd bij patiënten met acute CO - vergiftiging of blootstelling intervals van > 24 uur . Daarnaast is hyperbare zuurstoftherapie ook geboden bij zwangere patiënten , patiënten met verlies van bewustzijn of bij patiënten met hogere niveaus carboxyhemoglobine . Normobare zuurstoftherapie mag niet gebruikt worden tussen opeenvolgende hyperbare zuurstof therapieën omdat dit kan bijdragen tot toxiciteit.

Hyperbare zuurstoftherapie lijkt ook te helpen bij uitgestelde behandeling van CO-vergiftiging middels diverse behandelingen met zuurstof in lage doseringen

- Patiënten met een decompressie ziekte:

Snelle behandeling met 2,8 atm wordt aanbevolen en deze behandeling wordt tot tien keer herhaald bij aanhoudende symptomen .

- Patiënten met luchtembolie:

In dit geval wordt de dosering aangepast aan klinische toestand van de patiënt en de bloedgaswaarden. De doelwaarden zijn : PaO₂ > 8 kPa , of 60 mmHg , hemoglobinesaturatie > 90 % .

- Patiënten met osteoradionecrose :

Hyperbare zuurstoftherapie voor bestralingsletsel bestaat meestal uit dagelijkse sessies van 90 tot 120 minuten bij 2,0-2,5 atm gedurende ongeveer 40 dagen .

- Patiënten met clostridium myonecrosis :

Een behandeling duurt 90 minuten bij 3 atm binnen de eerste 24 uur wordt aanbevolen , gevolgd door behandeling tweemaal per dag gedurende 4 tot 5 dagen tot klinische verbetering zichtbaar is .

Wijze van toediening

Normobare zuurstoftherapie

Zuurstof wordt toegediend via de inademinglucht, bij voorkeur via speciale apparatuur (Bijvoorbeeld: neuskatheter of gezichtsmasker. Bij deze apparatuur wordt de zuurstof toegediend met de inademinglucht. Bij uitademing verlaat het uitgeademde gas dan met eventuele overtollige zuurstof de patiënt en vermengt het zich met de omringende lucht (“non-rebreathing”-systeem). Tijdens anesthesie worden vaak speciale systemen gebruikt met teruginademings- of kringloopsysteem waarbij de uitgeademde lucht opnieuw wordt ingeademd (“rebreathing”-systeem).

Indien de patiënt niet in staat is zelfstandig te ademen kan kunstmatig beademd worden.

Zuurstof kan tevens direct in het bloed worden gebracht met behulp van een zogenaamde Oxygenator. Het gebruik van extracorporale gaswisselaars maken oxygenatie en decarboxylatie mogelijk zonder de schade die samenhangt met agressieve beademingsstrategieën. De oxygenator, die als kunstmatige long fungeert, biedt verbeterd zuurstoftransport en daardoor blijven bloedgaswaarden binnen de klinisch aanvaardbare grenzen. Nadat de longfunctie is hersteld wordt de extracorporale bloed- en gasstroom verminderd en uiteindelijk gestopt. Dit is onder andere mogelijk bij hartchirurgie met een cardio-pulmonair by-pass systeem en onder andere omstandigheden waarbij extracorporale circulatie nodig is, zoals acute respiratoire insufficiëntie.

Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie (HBO) wordt gegeven in een speciaal geconstrueerde drukkamer die is ontworpen voor hyperbare zuurstofbehandeling en waarin de druk op tot 3 keer de atmosferische druk kan worden gehouden. Hyperbare zuurstoftherapie kan tevens worden gegeven via een zeer nauwsluitend gezichtsmasker, met een kap die rond het hoofd sluit of door een tracheabuis.

Veilig gebruik

Aansluitingen voor slangen, ventielen enz. moeten schoon en droog zijn. Indien nodig, reinigen volgens de instructies van de leverancier. Gebruik geen oplosmiddelen.
Gebruik geen olie of vet op het cilinderventiel of de bijbehorende apparatuur.

Houd de container uit de buurt van open vuur.
Niet roken tijdens het gebruik van zuurstof.

4.3 Contra-indicaties

Normobare zuurstoftherapie

Geen

Hyperbare zuurstoftherapie

Ongedraineerde / onbehandelde pneumothorax (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoge zuurstof concentraties moeten zo kort mogelijk om het gewenste resultaat te bekomen, toegediend worden. Terwijl moet ook de arteriële gasdruk (PaO₂) of perifere hemoglobine zuurstof saturatie (SpO₂) en door middel van klinische beoordeling herhaaldelijk gecontroleerd worden.

Patiënten met risico op hypercapnisch respiratoir falen:

Speciale aandacht is vereist bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor koolstofdioxide spanning in het arteriële bloed of bij risico op hypercapnisch respiratoir falen (hypoxic drive) (e.g. patiënten met chronische obstructieve longziekten (COPD), cystische fibrose, morbide obesitas, borstwand deformaties, neuromusculaire problemen, overdosis met respiratoir onderdrukkende substanties). De toediening van supplementaire zuurstof kan ademhalingonderdrukking veroorzaken en de PaCO₂ verhogen met respiratoire acidose (zie rubriek 4.8) als gevolg. In deze patiënten kan de target zuurstof saturatie waarde lager zijn en moet zuurstof toegediend worden aan een lage flowrate.

Speciale aandacht is vereist bij patiënten met longschade door bleomycine:

De pulmonale toxiciteit van hoge dosis zuurstof therapie kan de longschade vergroten, zelfs wanneer enkele jaren na de initiële long schade door bleomycine, toegediend. De target zuurstof saturatie waarde kan lager zijn dan bij andere patiënten (zie rubriek 4.5).

Pediatrische populatie:

Door de hogere gevoeligheid van pasgeborenen voor supplementaire zuurstof moet de laagste effectieve concentratie gezocht worden om een adequate oxygenatie voor de pasgeborene te vinden.

Bij prematuren en pasgeborenen kan een hogere PaO₂ leiden tot prematuren retinopathie (zie rubriek 4.8) Het is aangeraden om bij uitgedragen of bijna uitgedragen neonaten lucht te gebruiken tijdens de reanimatie, in plaats van 100% zuurstof. Bij prematuren, is de optimale hoeveelheid toe te dienen zuurstof nog niet exact gekend. Supplementaire zuurstof, wanneer vereist, zal nauwlettend opgevolgd worden en gestuurd worden via pulsoximetrie

Hyperbare zuurstof therapie (HBOT):

Hyperbare zuurstof therapie dient uitsluitend te worden toegediend door gekwalificeerd personeel en in gespecialiseerde centra die zich bewust zijn en uitgerust om passende voorzorgsmaatregelen voor hyperbarisch gebruik te waarborgen

De druk moet langzaam verhoogd en verlaagd worden om het risico op drukschade (barotrauma) te vermijden.

Opsluitingsangst en claustrofobie kunnen zich voordoen in de HBOT-kamer. De voordelen/risico verhouding van HBOT moet grondig geëvalueerd worden bij patiënten met claustrofobie, ernstige angst, psychose.

Ademhalingsstoornissen

Door de decompressie, aan het einde van de hyperbarische sessie, neemt het gasvolume toe terwijl de druk in de kamer afneemt, wat kan leiden tot gedeeltelijke pneumothorax of verslechtering van een onderliggende pneumothorax. Bij een patient met een ongedraineerde pneumothorax kan decompressie leiden tot de ontwikkeling van een spanningspneumothorax. In geval van pneumothorax moeten pleurale holtes gedraineerd worden voor de sessie en kan het nodig zijn om de drainage-procedure voort te zetten tijdens de HBOT-sessie (zie rubriek 4.3).

Bovendien, gezien het risico op gasuitbreiding tijdens de decompressiefase van HBOT, moet de voordeel / risico verhouding van HBOT grondig geëvalueerd worden bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde astma, pulmonale emfyseem, chronische obstructieve longziekte (COPD) of recente thoracale chirurgie.

Diabetespatiënten: vermindering van de bloedglucose tijdens de HBOT-sessie is gerapporteerd. Het kan daarom de voorkeur hebben om de bloedglucose te controleren voor de HBOT-sessie bij diabetespatiënten.

Coronair aandoeningen: De voordelen / risico moet grondig geëvalueerd worden bij patiënten met coronair aandoeningen. Bij patiënten met acuut coronair syndroom of acuut myocardinfarct, die ook HBOT nodig hebben, zoals bij CO-vergiftiging, dient HBOT voorzichtig te worden gebruikt vanwege het vasoconstrictiepotentieel van hyperoxie bij de kransslagcirculatie.

Oor-, neus- en keelstoornissen: In verband met de compressie / decompressie van HBOT, dienen voorzichtigheid en grondige evaluatie van de voordelen / risico verhouding van HBOT bij patiënten met sinusitis, otitis, chronische rhinitis, laryngocele, mastoidholte, vestibulair syndroom, gehoorverlies en recente middenoorchirurgie.

In verband met hyperoxie geïnduceerd door HBOT, moet de voordelen / risico verhouding van HBOT geëvalueerd worden bij patiënten met:

- Geschiedenis van aanvallen, epilepsie
- Ongecontroleerde hoge koorts.

Risico op brand:

Zuurstof is een oxidatief gas dat de verbranding vergemakkelijkt. Telkens zuurstof gebruikt wordt, moet rekening gehouden worden met **het verhoogde risico op spontane ontbranding:**

- Risico op brand in huiselijke omgeving: patiënten en verzorgers dienen ingelicht te worden op het risico van brand in de nabijheid van andere ontstekingsbronnen (roken, vlammen, vonken, koken, ovens,...) en/of hoog brandbare materialen, in het bijzonder vette substanties (oliën, vet, crèmes, zalven, glijmiddelen,...)
- Risico op brand in medische setting: het risico is verhoogd tijdens procedures die diathermie, defibrillatie en Electro conversie therapie inhouden.
- Brand kan optreden aan de kraanopening (wrijvingswarmte).

Thermische brandwonden hebben zich voorgedaan in verband met toevallige branden in aanwezigheid van zuurstof.

Hantering van de cilinders:

Verzorgers en iedereen die medische zuurstof cilinders hanteert, moeten geïnformeerd worden om voorzichtig met de flessen om te gaan en zodoende schade aan de apparatuur (de kranen in het bijzonder) te vermijden. Schade aan de apparatuur kan leiden tot obstructie van de uitlaat en / of verkeerde informatie die op de manometer wordt weergegeven met betrekking tot het resterende zuurstofgehalte en de stroomafvoer, wat leidt tot onvoldoende of gebrek aan zuurstoftoediening.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Inhalatie van hoge concentraties zuurstof kan de pulmonale toxiciteit die verband houdt met geneesmiddelen zoals bleomycine, amiodaron, nitrofurantoinen en bij paraquatvergiftiging, verergeren (zelfs als zuurstof enkele jaren na de initiële bleomycine geïnduceerde longletsel wordt toegediend).

In de aanwezigheid van zuurstof wordt stikstof oxide (NO) snel geoxideerd tot hogere stikstofderivaten die het bronchiaal epitheel en het aveolocapillair membraan irriteren. Stikstofdioxide (NO₂) wordt voornamelijk gevormd. De oxidatie snelheid is proportioneel aan de initiële concentratie NO en O₂ in de ingeademde lucht, en aan de duur van het contact tussen NO en O₂.

Er is een risico van brand in de aanwezigheid van andere ontstekingsbronnen (roken, vlammen, vonken, ovens,...) en/of hoog ontvlambare substanties (oliën, vetten, crèmes, zalven, glijmiddelen,...) (zie rubriek 4.4)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

In dierstudies werd reproductietoxiciteit waargenomen na toediening van zuurstof onder verhoogde druk en in hoge concentraties. De relevantie hiervan voor de mens is onbekend (zie rubriek 5.3).

Normobare zuurstof therapie:

Zuurstof kan gebruikt worden tijdens zwangerschap uitsluitend wanneer dit nodig is, d.w.z. in geval van vitale indicaties, vrouwen die kritisch ziek zijn of lijden aan hypoxemie.

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):

Er is beperkte gedocumenteerde rapportage beschikbaar in verband met het gebruik van HBOT bij zwangere vrouwen, maar HBOT heeft een positief effect op de foetus in geval van CO-intoxicatie bij zwangere vrouwen. In andere situaties moet HBOT met voorzichtigheid in de zwangerschap worden gebruikt, aangezien de invloed op de foetus door een mogelijke toename van oxidatieve stress door overmaat aan zuurstof niet bekend is. Het gebruik van HBOT dient dan in elke individuele patient te worden geëvalueerd, maar is toegestaan bij vitale indicaties tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding:

Zuurstof kan zonder bezwaar voor de zuigeling worden gebruikt tijdens de periode van lactatie.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Normobare zuurstof therapie:

Zuurstof beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet.

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):

Visuele en gehoorstoornissen die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, zijn gerapporteerd na HBOT (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Verschillende weefsels vertonen een andere gevoeligheid aan hyperoxie. De longen, hersenen en ogen zijn de gevoeligste.

Beschrijving van de bijwerkingen:

Pulmonale toxiciteit:

- Bij omgevingsdruk treden de eerste tekenen (substernale pijn en droge hoest) al 4 uur na de blootstelling aan 95% zuurstof op. Een verminderde 'forced vital capacity' kan voorkomen binnen 8-12u na blootstelling aan 100% zuurstof, ergere schade vereist een veel langere blootstelling. Interstitieel oedeem kan opgemerkt worden na een blootstelling van 18u aan 100% zuurstof en kan leiden tot pulmonale fibrose. Respiratoire effecten met HBOT zijn gelijkaardig aan deze opgemerkt tijdens normobare zuurstof therapie, maar de tijd tot de aanvang van deze symptomen is korter.

- Bij hoge concentraties zuurstof in het ingeademde gas/lucht, daalt de stikstof concentratie/druk. Hierdoor daalt de concentratie stikstof in de weefsels en longen (aveoli). Als zuurstof sneller wordt opgenomen (vanuit de aveoli naar het bloed) dan er toevoer is via de ingeademde fractie, kan er zich alveolaire collaps voordoen (ontwikkeling van atelectasis). Het ontstaan van atelectatische delen in de long leidt, ondanks goede perfusie, mogelijks tot een verminderde arteriële bloed zuurstof saturatie door een gebrek aan

gasuitwisseling in de atelectatische zones in de longen. De ventilatie/perfusie ratio verslechtert wat leidt tot intrapulmonale shunt.

- Er kan een verandering zijn in de modaliteiten van de ventilatiebeheersing bij patiënten met langdurige ziekten die verband houden met chronische hypoxie en hypercapnia. Onder deze omstandigheden kan toediening van te hoge concentraties zuurstof ademhalingsdepressie, verergeren van hypercapnia, ademhalingsacidose en uiteindelijk ademhalingsarrest veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel :

Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel kan opgemerkt worden in HBOT omstandigheden. Toxische effecten kunnen zich ontwikkelen wanneer patiënten 100% zuivere ademen bij een druk boven 2 ATA. Vroege symptomen houden een wazig zicht, verminderd perifere visie, tinnitus, ademhalingsstoornissen, gelokaliseerde spierspasmen (vooral aan de ogen, de mond en het voorhoofd) in. Voortgezette blootstelling kan leiden tot vertigo en misselijkheid gevolgd door een veranderd gedrag (angst, verwarring, prikkelbaarheid) en tenslotte veralgemeende convulsies. De door hyperoxie geïnduceerde ontladingen worden beschouwd als omkeerbaar, waardoor geen residuele neurologische schade ontstaat en het verdwijnen ervan bij vermindering van de ingeademde partiële druk van zuurstof.

Toxiciteit ogen:

- Progressieve myopie is gemeld bij meerdere hyperbarische behandelingen. Het mechanisme blijft onbekend, maar een toename van de brekingsindex van de lens werd voorgesteld. De meeste gevallen waren spontaan omkeerbaar. Het risico op irreversibiliteit is echter toegenomen na meer dan 100 therapieën. Na het stoppen met HBOT was de omkering van de myopie meestal snel de eerste paar weken met progressieve vertraging die gaat tot een periode van enkele weken tot zo lang als een jaar. De drempel van het aantal HBOT sessies, perioden of duur kan niet worden geschat. Het varieerde van 8 tot meer dan 150 sessies.

- Retinopathie van prematuriteit: zie hieronder.

Pediatrische populatie:

Bij prematuren die behandeld werden met hoge zuurstof concentraties kan prematuren retinopathie (retrolentale fibroplasie) voorkomen.

Brandgevaar: Het risico op brand wordt verhoogd in aanwezigheid van hoge concentraties zuurstof en ontstekingsbronnen die mogelijk tot thermische brandwonden leiden (zie rubriek 4.4).

Ongewenste effecten bij HBOT:

- Ongewenste effecten bij HBOT zijn barotrauma's of gevolgen van verscheidene compressies/decompressies. De meeste zijn niet specifiek voor het gebruik van zuurstof en kunnen zowel voorkomen onder zuurstof als onder hyperbare omgevingslucht. Deze effecten houden in: oor-, neus- en keelbarotrauma's, pulmonale barotrauma's en andere barotrauma's (tanden,...).

- Als gevolg van de relatief beperkte ruimte in sommige hyperbare kamers kunnen patiënten claustrofobie ontwikkelen die niet te wijten is aan een rechtstreeks effect van zuurstof.

Bijwerkingen in verband met zuurstoftherapie:

	Zeer frequent (> 1/10)	Frequent (≥ 1/100 to <1/10)	Niet frequent (≥ 1/1,00 0 to <1/100)	Zeldzaam (≥ 1/10,000 to <1/1,000)	Zeer zeldzaam (<1/10,000)	Onbepaalde frequentie
Respiratoire, thoracale en mediastinale stoornissen			Atelectas is			<p>Pulmonale toxiciteit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest) • Interstitiaal oedeem • Pulmonale fibrose <p>Verslechtering van hypercapnie in patiënten met chronische hypoxie / hypercapnia behandeld met een te hoge FiO₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoventilatie • Respiratoire acidose • Ademhalingsstoep
Oogaandoening	Prematuren Retinopathie					

	Zeer frequent ($> 1/10$)	Frequent ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Niet frequent ($\geq 1/1,00$ 0 to $<1/100$)	Zeldzaam ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)	Zeer zeldzaam ($<1/10,000$)	Onbepaalde frequentie
Algemene stoornissen en stoornissen ter hoogte van toedieningplaats						Droge slijmvliezen Lokale irritatie en ontsteking van de mucosas

Bijwerkingen in verband met hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):

	Zeer frequent ($> 1/10$)	Frequent ($\geq 1/100$ to $<1/10$)	Niet frequent ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)	Zeldzaam ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)	Zeer zeldzaam ($<1/10,000$)	Onbepaalde frequentie
Respiratoire, thoracale en mediastinale stoornissen				Dyspnoe		• Ademhalingsstoornissen
Zenuwstelsel stoornissen		Stuipen				
Musculoskeletale en bindweefselstoornissen						Gelocaliseerde spierspasmen

	Zeer frequent ($> 1/10$)	Frequent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niet frequent ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)	Zeldzaam ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)	Zeer zeldzaam ($< 1/10,000$)	Onbepaalde frequentie
Oor en labyrint stoornissen	Oor pijn		Scheur trommelvlies			Vertigo Verminderd gehoor Enstige acute otitis media
Gastrointestinale stoornissen						Nausea
Psychiatrische stoornissen						Abnormaal gedrag Claustrofobie
Visusstoornissen	HBOT: Myopia					Verminderd perifeer zicht Wazig zicht Cataract*
Schade, vergiftiging en procedurele complicaties	Barotrauma (sinus, oor, long, tanden,...)					
Metabole en nutritionele stoornissen				Hypoglycemie in diabetes patiënten		

* De ontwikkeling van cataract is gemeld bij patiënten die langdurige HBOT sessies ondergaan (150 sessies). Sommige gevallen van de novo / nieuwe cataract zijn waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De toxische effecten van zuurstof hangen af van de druk van de geïnhalede zuurstof en van de blootstellingstijd.

Symptomen van zuurstofvergiftiging zijn die van hyperoxie.

De symptomen van ademhalings toxiciteit omvatten onder meer tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest) op interstitieel oedeem en longfibrose.

De symptomen van centrale zenuw toxiciteit die in HBOT-instellingen worden waargenomen, omvatten tinnitus, ademhalingsstoornissen, gelokaliseerde spiersamentrekkingen, met name van de ogen, mond en voorhoofd. Voortgezette blootstelling kan leiden tot vertigo en misselijkheid gevolgd door een veranderd gedrag (angst, verwarring, prikkelbaarheid) en tenslotte veralgemeende convulsies.

Oogtoxiciteit omvat wazig zicht en verminderde perifere visie binnen HBOT instellingen.

Pediatrie populatie:

Oogtoxiciteit bij neonaten: bij vroegtijdige neonaten die hoge concentraties van zuurstof ondergaan hebben, kan prematuren retinopathie optreden

Patiënten met risico op hypercapnisch respiratoir falen:

De toediening van supplementaire zuurstof kan ademhalingsdepressie veroorzaken en een toename van PaCO₂ met daaropvolgende symptomatische respiratoire acidose. In geval van zuurstof intoxicaties met betrekking tot hyperoxie, dient de therapie afgebouwd te worden en indien mogelijk gestopt. Daarnaast dient een symptomatische behandeling opgestart te worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Medische gassen ATC code V03AN01

Zuurstof is van vitaal belang voor het leven en alle weefsels moeten continu van zuurstof worden voorzien om de energieproductie van de cellen in stand te houden. Zuurstof in geïnspireerde lucht komt in de

longen en diffundeert over de wanden van de alveoli en omringende bloedcapillairen en komt dan in het bloed dat het (voornamelijk gebonden aan hemoglobine) door het lichaam transporteert. Dit is een normaal fysiologisch proces, essentieel voor de overleving.

Het toedienen van extra zuurstof in geval van hypoxie verbetert de toevoer van zuurstof naar de weefsels.

Door toediening van zuurstof onder druk (hyperbare zuurstoftherapie) wordt de hoeveelheid zuurstof die in het bloed kan worden opgenomen (ook het niet aan hemoglobine gebonden deel) sterk worden vergroot, en daarmee neemt ook de hoeveelheid zuurstof die aan weefsels afgegeven kan worden toe.

Bij het gebruik van hyperbare zuurstoftherapie ter behandeling van gas/lucht embolieën zorgt de hoge druk ervoor dat het volume van de gasbellen afneemt. Vervolgens kan het gas sneller vanuit de gasbel in het bloed wordt opgenomen, en via de longen worden uitgeademd.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Geïnhaleerde zuurstof wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen alveolair gas en het capillaire bloed dat de alveoli passeert.

De zuurstof wordt (voornamelijk gebonden aan hemoglobine) met de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Slechts een zeer klein gedeelte is vrij (opgelost in het plasma).

Zuurstof is een essentiële component in het intermediaire metabolisme van de cel voor de vorming van energie – de aërobe ATP-productie in de mitochondria. De in het lichaam opgenomen zuurstof wordt bijna volledig uitgescheiden als kooldioxide die wordt gevormd in dit intermediaire mechanisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierproeven resulteerde oxidatieve stress tot foetale dysmorfogenese, abortus en beperking van de intra-uteriene groei. Een teveel aan zuurstof tijdens de zwangerschap kan afwijkingen van de ontwikkeling van de neurale buis veroorzaken. Zuurstof toonde mutagene eigenschappen in in vitro studies met zoogdiercellen. Hoewel de beschikbare gegevens niet duiden tumorigene eigenschappen van hyperbaar zuurstof zijn conventionele carcinogeniteitsstudies niet bekend. Wat betreft de farmacodynamie en toxiciteit na herhaalde toediening zijn geen andere risico's bekend dan die, die reeds in andere rubrieken staan beschreven.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen aanwezig.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgen en maatregelen bij bewaren

- De gascilinders dienen bewaard te worden tussen -20°C en $+65^{\circ}\text{C}$.
- De gascilinders dienen verticaal opgeslagen te worden, behalve de gascilinders met bolle bodem, deze dienen horizontaal of in een krat opgeslagen te worden.
- De gascilinders dienen beschermd te worden tegen vallen of tegen schokken door bijvoorbeeld de volgende voorzorgsmaatregelen te nemen: vastzetten van de gascilinders of ze plaatsen in een krat.
- De gascilinders dienen te worden opgeslagen in een goed geventileerde ruimte die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze opslagruimte mag geen brandbare materialen bevatten.
- Gascilinders die een ander soort gas bevatten of een andere samenstelling hebben dienen gescheiden te worden bewaard.
- Volle en lege gascilinders dienen gescheiden te worden opgeslagen.
- De gascilinders mogen niet worden opgeslagen in de nabijheid van warmtebronnen.
- Gascilinders dienen afgedekt en beschermd tegen weersinvloeden te worden opgeslagen.
- Retourneer lege cilinders aan de leverancier.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Medicinale zuurstof wordt in gasvorm verpakt in gascilinders onder druk. Deze zijn van staal, aluminium of composiet materiaal. De ventielen zijn van messing. Het cilindrische deel van de cilinder en de schouder van de cilinder zijn wit geschilderd

Gascilinders met een inhoud van x liter leveren y (volume-eenheid) zuurstofgas bij 15°C en 1 Bar indien gevuld tot 200 Bar.

Gascilinder groottes – vuldruk van 200 bar

Volume water capaciteit x (L)	0.3	0.5	0.8	0.84	1	2	3
Zuurstofgas y (m^3)	0.064	0.107	0.171	0.179	0.213	0.426	0.640
Volume water capaciteit x (L)	4	5	7	8	10	20	30
Zuurstofgas y (m^3)	0.853	1.066	1.493	1.706	2.132	4.265	6.397
Volume water capaciteit x (L)	40	50	800 (16x50)				
Zuurstofgas y (m^3)	8.530	10.662	170.599				

Gascilinders met een inhoud van x liter waterinhoud gevuld bij 15°C en onder 300 bar leveren y (m^3) Zuurstof gas bij 15°C en 1 bar.

Gascilinder groottes – vuldruk van 300 bar

Volume water capaciteit x (L)	0.57	1	2	4.7	6	50	800 (16x50)
Zuurstof gas y (m ³)	0.175	0.320	0.617	1.449	1.850	15.415	246.640

Overzicht van de verschillende Cilinder/ventiel combinaties voor elke cilindergrootte

Gascilinder grootte – vuldruk van 200 bar : materialen en ventielen ¹

Volume water capaciteit x (L)	0.3	0.5	0.8	0.84	1	2	3
Cilindermateriaal	S	S	S	S	S,A	S,A	A
Ventieltype	P,H	P,H	P,H	P,H,I	P,H	P,H,I	P,H
Volume water capaciteit x (L)	4	5	7	8	10	20	30
Cilindermateriaal	S	S,A	S	S	S,A	S,A	S,A
Ventieltype	P,H	P,H,I	P,H	P,H	P,H,I	P,H,I	P,H
Volume water capaciteit x (L)	40	50	800 (16x50)				
Cilindermateriaal	S,A	S,A	S				
Ventieltype	P,H	P,H,I	H				

Gascilinder grootte – vuldruk van 300 bar: materialen en ventielen ¹

Volume water capaciteit x (L)	0.57	1	2	4.7	6	50	800 (16x50)
Cilindermateriaal	A	A	A	A	A	S	S
Ventieltype	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I

¹ Opmerkingen:

S : Stalen Gascilinder;

A : Gascilinder van aluminium of aluminium gecoat met composiet materiaal;

P : Pin-Index ventiel

H : Handwiel ventiel

I : Geïntegreerd ventiel.

Niet alle getoonde combinaties worden op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volg de instructies van uw leverancier, in het bijzonder:

- Indien de gascilinder zichtbaar beschadigd is of indien er het vermoeden bestaat dat beschadiging, of blootstelling aan extreme temperaturen, is opgetreden mag de gascilinder niet worden gebruikt.

- Alle contact met olie, vet of andere koolwaterstoffen dient te worden vermeden.
- Alleen apparatuur geschikt voor gebruik met de specifieke gascilinder en het specifieke gas mag worden gebruikt.
- Bij het openen en sluiten van het ventiel van de gascilinder mag geen gebruik worden gemaakt van een tang of ander gereedschap, dit om het risico van beschadiging te voorkomen.
- Er mogen geen veranderingen aan de verpakkingsvorm worden aangebracht.
- In geval van lekkage dient het ventiel van de gascilinder direct te worden gesloten, indien dit veilig kan worden uitgevoerd. Indien het ventiel niet kan worden gesloten moet men de cilinder op een veilige plaats in de buitenlucht laten leeglopen.
- De afsluiters van lege gascilinders dienen te worden gesloten.
- Zuurstof is sterk oxiderend en kan zeer heftig met organische stoffen reageren. Vandaar het hanteren van voorzorgsmaatregelen (zie bij 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) tijdens het manipuleren en de opslag van gascilinders.
- Zuurstof kan gloeiende of smeulende materialen plotseling doen ontvlammen; het is daarom verboden om te roken of open vuur te hebben in de nabijheid van een gascilinder.
- Overhevelen van gas onder druk is niet toegestaan.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Air Liquide Healthcare Nederland B.V
 Archimedeslaan 11
 8918 ME Lelystad
 Nederland

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gascilinders met geïntegreerd ventiel, 200 bar: BE459253
 Gascilinders met traditioneel ventiel, 200 bar: BE459244
 Cilinderkaders, 200 bar: BE459262
 Gascilinders met geïntegreerd ventiel, 300 bar: BE459280
 Gascilinders met traditioneel ventiel, 300 bar: BE459271
 Cilinderkaders, 300 bar: BE459297

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlenging van de vergunning: 13 juli 2017

10 DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2023.