

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Conoxia Liquid, 100 % v/v, gaz médicinal liquéfié.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Oxygène (O<sub>2</sub>) 100 % v/v.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gaz médicinal liquéfié.

L'oxygène est un gaz incolore, inodore et sans saveur. L'oxygène liquéfié est de couleur bleu clair.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### **Oxygénothérapie normobare:**

- Traitement ou prévention de l'hypoxie aiguë ou chronique.
- Traitement des algies vasculaires de la face.

#### **Oxygénothérapie hyperbare:**

- Traitement des intoxications graves par le monoxyde de carbone. (En cas d'intoxication par le monoxyde de carbone, l'oxygénothérapie hyperbare est considérée comme indispensable pour les patients ayant perdu connaissance, en cas de symptômes neurologiques, de collapsus cardiovasculaire ou d'acidose sévère, ou pour les femmes enceintes (quel que soit le taux de COHb, dans toutes ces indications)).
- Traitement des troubles de décompression ou de l'embolie gazeuse d'une origine différente.
- Traitement d'appoint de l'ostéoradionécrose.
- Traitement d'appoint de la myonécrose clostridienne (gangrène gazeuse).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Conoxia Liquid est destiné à être administré par inhalation ou par fourniture artificielle au niveau des poumons après vaporisation.

On veillera à humidifier et, éventuellement, à préchauffer l'oxygène afin d'éviter une irritation des muqueuses.

## **Dose**

La dose varie selon la cause de l'hypoxie.

La concentration, le débit et la durée du traitement seront déterminés par le médecin en fonction des caractéristiques de la pathologie rencontrée.

Le terme d'hypoxémie désigne une situation dans laquelle la pression partielle d'oxygène artérielle (PaO<sub>2</sub>) est inférieure à 10 kPa (<70 mmHg). Une pression d'oxygène de 8 kPa (55/60 mmHg) entraîne une insuffisance respiratoire.

L'hypoxémie se traite par un enrichissement de l'air inhalé par le patient avec un supplément d'oxygène. La décision de mise en place d'une oxygénothérapie dépend du degré d'hypoxémie et de la tolérance du patient.

Dans tous les cas, l'objectif de l'oxygénothérapie est de maintenir une PaO<sub>2</sub> supérieure à 60 mmHg (7,96 kPa) ou une saturation en oxygène du sang artériel supérieure ou égale à 90 %.

Si l'oxygène administré est dilué dans un autre gaz, la concentration en oxygène de l'air inspiré (FiO<sub>2</sub>) doit être d'au moins 21 %.

### **Oxygénothérapie à la pression normale (normobare) :**

Chez les patients qui respirent spontanément, l'oxygène peut être administré après vaporisation à l'aide d'un tube ou d'un masque nasal. Chez les patients sous ventilation mécanique, l'oxygène peut être administré à l'aide d'un masque, d'un masque laryngé ou d'un tube endotrachéal.

L'administration de l'oxygène doit être réalisée avec précautions. La dose doit être adaptée aux besoins du patient, la tension d'oxygène doit rester supérieure à 8,0 kPa (ou 60 mmHg) et la saturation en oxygène de l'hémoglobine doit être supérieure à 90 %. Une surveillance régulière de la tension d'oxygène artérielle (PaO<sub>2</sub>) ou de l'oxymétrie de pouls (saturation pulsée en oxygène, SpO<sub>2</sub>) ainsi que des signes cliniques est indispensable. Le but est d'utiliser toujours la concentration efficace d'oxygène la plus basse dans l'air inhalé par le patient, autrement dit la dose la plus basse permettant de maintenir une pression de 8 kPa (60 mmHg). L'administration de concentrations plus élevées doit être la plus courte possible et s'accompagner d'une surveillance attentive des gaz du sang.

L'oxygène peut être administré sans risques aux concentrations et pendant les durées suivantes :

- Jusqu'à 100% moins de 6 heures
- 60-70% 24 heures
- 40-50% seconde période de 24 heures

L'oxygène à une concentration supérieure à 40 % est potentiellement toxique après deux jours d'administration.

- Patients respirant spontanément :

La concentration effective en oxygène est d'au moins 24 %. Un minimum de 30 % d'oxygène est en principe administré afin de maintenir la concentration thérapeutique dans une marge de sécurité.

Le traitement à haute concentration (FiO<sub>2</sub> > 0.6; >60 %) est indiqué, pendant une courte durée, en cas de crise d'asthme sévère, de thromboembolie pulmonaire, de pneumonie et de fibrose alvéolaire, etc.

Une faible concentration d'oxygène est indiquée pour le traitement des patients présentant une insuffisance respiratoire chronique due à un trouble obstructif chronique des voies respiratoires ou à

d'autres causes. La concentration en oxygène ne doit pas dépasser 28 % ; une concentration de 24 % peut même être excessive chez certains patients.

Il est possible d'administrer l'oxygène à des concentrations plus élevées (jusqu'à 100 %,  $FiO_2$  1.0; dans certains cas), mais l'appareillage d'administration rend généralement difficile l'obtention d'une concentration supérieure à 60 % (80 % en pédiatrie).

La dose doit être adaptée aux besoins du patient, sous un débit de 1 à 10 litres de gaz par minute.

- Patients en insuffisance respiratoire chronique :

L'oxygène doit être administré à un débit de 0,5 à 2 litres par minute, en ajustant le débit en fonction des valeurs de gaz du sang. La concentration effective en oxygène doit être maintenue en dessous de 28 %, et parfois même en dessous de 24 % pour les patients souffrant de troubles respiratoires chez lesquels l'hypoxie constitue un stimulus respiratoire.

- Insuffisance respiratoire chronique due à une bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) ou à d'autres pathologies :

Le traitement doit être ajusté en fonction des valeurs des gaz du sang. La pression partielle d'oxygène artérielle ( $PaO_2$ ) doit être supérieure à 60 mmHg (7,96 kPa) et la saturation en oxygène du sang artériel  $SpO_2 / SaO_2 \geq 90$  %.

Le débit d'administration est le plus souvent de 1 à 3 litres/minute pendant 15 à 24 heures par jour, cette durée incluant le sommeil paradoxal (la période du rythme circadien la plus sensible à l'hypoxémie). Pendant une période de stabilité de la maladie, la concentration de  $CO_2$  doit être contrôlée deux fois toutes les 3 ou 4 semaines, ou 3 fois par mois, car elle peut augmenter au cours de l'administration d'oxygène (hypercapnie).

- Patients en insuffisance respiratoire aiguë :

L'oxygène doit être administré à un débit de 0,5 à 15 litres par minute, en ajustant le débit en fonction des valeurs de gaz du sang. En cas d'urgence, des doses nettement plus élevées (jusqu'à 60 litres par minute) sont nécessaires pour les patients présentant des difficultés respiratoires sévères.

- Patients sous ventilation mécanique :

Si l'oxygène est mélangé à d'autres gaz, la fraction d'oxygène dans le mélange gazeux inhalé ( $FiO_2$ ) ne doit pas être inférieure à 21 %. En pratique, la limite inférieure est plutôt de  $FiO_2$  0.3 ; 30 %. Au besoin, la fraction d'oxygène inhalée peut être augmentée jusqu'à une  $FiO_2$  1.0; 100 %.

- Nouveau-nés :

Chez le nouveau-né, la concentration administrée peut aller jusqu'à 100 % dans des cas exceptionnels, mais le traitement doit faire l'objet d'une surveillance rapprochée. Une concentration supérieure à 40 % dans l'air inhalé doit être évitée en règle générale, en raison du risque de lésions oculaires ou de collapsus pulmonaire. La pression d'oxygène dans le sang artériel doit être surveillée attentivement et maintenue en dessous de 13,3 kPa (100 mmHg). Le risque de lésions oculaires peut en outre être réduit si l'on empêche les fluctuations majeures de l'oxygénation. (Voir aussi le point 4.4).

- Algies vasculaires de la face :

Dans le cas des algies vasculaires de la face, on administre de l'oxygène à 100 % à un débit de 7 litres/minute pendant 15 minutes en utilisant un masque facial hermétique. Le traitement doit débiter au stade initial de la crise.

## **Oxygénothérapie hyperbare :**

La dose et la pression doivent toujours être adaptées à l'état clinique du patient, et le traitement doit être administré uniquement sur avis médical. On peut toutefois donner quelques recommandations, sur la base des connaissances actuelles.

L'oxygénothérapie hyperbare est administrée à des pressions supérieures à 1 atmosphère (1013 bars), comprises entre 1,4 et 3 atmosphères (habituellement entre 2 et 3 atmosphères). Le traitement est administré dans un caisson pressurisé spécial. L'oxygénothérapie sous haute pression peut également être administrée à l'aide d'un masque très ajusté, muni d'un capuchon recouvrant la tête, ou par une canule trachéale.

Les séances de traitement durent entre 45 et 300 minutes, selon l'indication.

L'oxygénothérapie hyperbare en situation aiguë peut ne nécessiter qu'une ou deux séances, alors que le traitement chronique peut aller jusqu'à 30 séances ou plus. Les séances peuvent, si nécessaire, être répétées deux ou trois fois par jour.

- Intoxication au monoxyde de carbone :

L'oxygène doit être administré à concentration élevée (100 %) dès que possible après l'exposition à une intoxication au monoxyde de carbone, jusqu'à ce que le taux de carboxyhémoglobine soit descendu en dessous des valeurs dangereuses (environ 5 %). L'oxygène hyperbare (à partir de 3 atmosphères) est fortement indiqué pour les patients présentant une intoxication aiguë par le CO ou ayant été exposés pendant plus de 24 heures. Il s'impose également pour les patientes enceintes, les patients ayant perdu connaissance et les patients présentant un taux élevé de carboxyhémoglobine. L'oxygène normobare ne doit pas être utilisé entre des traitements à l'oxygène hyperbare car il peut contribuer à l'effet toxique. L'oxygène hyperbare semble également utile dans le traitement différé de l'intoxication par le CO, au moyen de plusieurs traitements à faible dose d'oxygène.

- Troubles de la décompression :

Un traitement rapide à 2,8 atmosphères est recommandé, à répéter jusqu'à dix fois si les symptômes persistent.

- Embolie gazeuse :

Dans ce cas, un traitement rapide à 2,8 atmosphères est recommandé, à répéter cinq à dix fois si les symptômes persistent.

La dose doit être adaptée à l'état clinique du patient et aux valeurs des gaz du sang. Les valeurs à atteindre sont :  $\text{PaO}_2 > 8 \text{ kPa}$  ou  $60 \text{ mmHg}$ , saturation d'hémoglobine  $> 90 \%$ .

- Ostéoradionécrose :

Dans le traitement des lésions radioinduites, l'oxygénothérapie hyperbare comprend habituellement des séances quotidiennes de 90 à 120 minutes sous 2,0 à 2,5 atmosphères, pendant environ 40 jours.

- Myonécrose clostridienne :

Il est recommandé d'administrer trois traitements de 90 minutes sous 3,0 atmosphères pendant les premières 24 heures, suivis de deux séances par jour pendant 4 à 5 jours, jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit constatée.

## **Mode d'administration**

### **Oxygénothérapie normobare :**

L'oxygène est administré avec l'air inhalé, de préférence à l'aide d'un équipement spécial (par ex. sonde nasale ou masque facial). Le gaz et l'oxygène excédentaire sortent de l'organisme du patient avec l'air exhalé et se mélangent à l'air ambiant (système « sans réinspiration »). Dans de nombreux cas, par exemple pendant les anesthésies, on utilise des systèmes spéciaux avec réinspiration ou recyclage, dans lesquels l'air exhalé est à nouveau inhalé (système « à réinspiration »).

Si le patient ne peut pas respirer seul, une assistance respiratoire artificielle peut lui être apportée.

#### **Oxygénation extracorporelle**

L'oxygène peut en outre être directement administré dans la circulation sanguine à l'aide d'un oxygénateur. L'utilisation d'un appareil d'échange gazeux extracorporel facilite l'oxygénation et la décarboxylation, sans les effets indésirables des stratégies agressives de ventilation mécanique. L'oxygénateur, qui fait office de poumon artificiel, améliore le transfert de l'oxygène et maintient ainsi les taux de gaz du sang dans une plage cliniquement acceptable. Après le rétablissement des fonctions pulmonaires, la circulation extracorporelle du sang et des gaz est réduite et progressivement stoppée. Cette méthode est employée, par exemple, au cours des opérations de chirurgie cardiaque avec système de dérivation cardiopulmonaire, ainsi que dans d'autres situations nécessitant une circulation extracorporelle, comme l'insuffisance respiratoire aiguë.

### **Oxygénothérapie hyperbare :**

L'oxygénothérapie hyperbare est administrée dans une salle pressurisée spéciale (caisson hyperbare), dans laquelle la pression ambiante peut être augmentée jusqu'à trois fois la pression atmosphérique. Elle peut également être administrée à l'aide d'un masque très ajusté, muni d'un capuchon recouvrant la tête, ou par une canule trachéale.

## **4.3 Contre-indications**

### **Oxygénothérapie normobare**

Il n'existe aucune contre-indication absolue à l'oxygénothérapie normobare.

### **Oxygénothérapie hyperbare**

Pneumothorax non traité.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'oxygène cryogène à usage médicinal ne doit être utilisé qu'après vaporisation (conversion à l'état gazeux).

Une prudence toute particulière est requise chez les patients souffrant de pathologies chroniques des voies respiratoires ou des poumons associées à des troubles de la ventilation pulmonaire (par exemple broncho-pneumopathie chronique obstructive, BPCO) qui présentent une augmentation à long terme de la concentration artérielle en CO<sub>2</sub>. La concentration en oxygène doit être limitée dans le cas des patients insuffisants respiratoires, pour lesquels l'hypoxie constitue un stimulus respiratoire. Une surveillance attentive du traitement est nécessaire dans leur cas, par la mesure du pH, de la tension artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) ou par oxymétrie de pouls (saturation artérielle en oxygène ou pléthysmographie (SaO<sub>2</sub> / SpO<sub>2</sub>)), ainsi que par une évaluation clinique, cela en raison du risque d'apparition d'une situation représentant une menace pour le pronostic vital.

La concentration en oxygène doit être limitée dans le cas des patients insuffisants respiratoires, pour lesquels l'hypoxie constitue un stimulus respiratoire. Une surveillance attentive du traitement est nécessaire dans leur cas, par la mesure de la tension d'oxygène d'artérielle (PaO<sub>2</sub>) ou l'oxymétrie de pouls (saturation en oxygène artérielle ou pléthysmographie (SaO<sub>2</sub> / SpO<sub>2</sub>)) ainsi que par une évaluation clinique.

Une prudence particulière est nécessaire dans le traitement des nouveau-nés et des prématurés. Chez ceux-ci, la concentration efficace la plus basse possible doit être utilisée dans leur cas, afin de minimiser le risque de lésions oculaires, de fibroplasie rétrolenticulaire ou d'autres effets secondaires possibles. La pression d'oxygène artérielle doit être attentivement surveillée et maintenue en dessous de 13,3 kPa (100 mmHg).

Une forte concentration en oxygène de l'air ou du gaz inhalé entraîne la baisse de la concentration et de la pression de l'azote. La concentration d'azote baisse alors dans les tissus et les poumons (alvéoles). Si l'oxygène est absorbé dans le sang au niveau des alvéoles plus vite qu'il n'est fourni par la ventilation, il peut se produire un collapsus alvéolaire (atélectasie). L'oxygénation du sang artériel est alors bloquée puisqu'il n'y a pas d'échanges gazeux malgré la perfusion.

Chez les patients dont la sensibilité à la pression de gaz carbonique dans le sang artériel est diminuée, un fort taux d'oxygène peut entraîner une rétention du dioxyde de carbone et, dans les cas extrêmes, une narcose au gaz carbonique.

L'oxygénothérapie hyperbare doit être administrée par un personnel infirmier disposant de la qualification nécessaire. Le traitement de compression et de décompression doit être soigneusement séquencé afin de minimiser le risque de barotraumatisme.

L'oxygénothérapie hyperbare est à éviter, de préférence, dans les cas de :

- BPCO ou emphysème pulmonaire
- infections des voies respiratoires supérieures
- opération chirurgicale récente de l'oreille moyenne
- opération chirurgicale récente du thorax
- forte fièvre non contrôlée
- asthme bronchique insuffisamment contrôlé
- épilepsie insuffisamment contrôlée

La prudence s'impose avec les patients claustrophobes. Des précautions sont également nécessaires pour les patients ayant des antécédents de pneumothorax, de chirurgie du thorax ou de crises épileptiques.

L'oxygène est un oxydant et un comburant (favorise la combustion). Le risque d'inflammation, d'incendie explosif et donc de brûlure thermique doit être reconnu (voir également 6.4 Précautions particulières de stockage).

L'oxygène liquide contenu dans le récipient est sous pression (0-10 bar). L'oxygène se liquéfie à -183°C environ. En cas de contact accidentel avec l'oxygène liquide, il existe un risque de brûlure par le froid.

- Porter systématiquement des gants et des lunettes de protection pour manipuler un conteneur et autre équipement contenant de l'oxygène liquide médical.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des interactions avec l'amiodarone ont été rapportées. La récurrence de lésions pulmonaires induites par la bléomycine ou l'actinomycine peut être fatale.

Chez les patients traités pour des lésions pulmonaires induites par des radicaux libres de l'oxygène (intoxication par les paraquats par exemple), l'oxygénothérapie peut aggraver les lésions.

L'oxygène peut également aggraver la dépression respiratoire induite par l'alcool.

Les médicaments provoquant notamment des événements indésirables comprennent l'adriamycine, la ménadione, la promazine, la chlorpromazine, la thioridazine et la chloroquine. Les effets sont particulièrement prononcés dans les tissus très oxygénés, en particulier les poumons.

Les corticoïdes, les sympathomimétiques et les rayons X peuvent potentialiser la toxicité de l'oxygène. L'hyperthyroïdie et la déficience en vitamine C, en vitamine E ou en glutathione peuvent également avoir cet effet. L'oxygénothérapie n'affecte pas les résultats des tests antidopage.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Le retour d'expérience documenté sur l'utilisation de l'oxygénothérapie (hyperbare) pendant la grossesse est limité. Dans les essais sur l'animal, une reprotoxicité a été observée après l'administration d'oxygène à haute pression et haute concentration (voir le point 5.3). On ignore dans quelle mesure ces observations sont transposables à l'homme. Une faible concentration d'oxygène normobare peut être administrée sans risque pendant la grossesse, si nécessaire. L'administration d'oxygène à forte concentration et d'oxygène hyperbare sont admis en cas de risque vital pendant la grossesse.

##### Allaitement

L'oxygène médical peut être employé pendant l'allaitement sans risques pour l'enfant.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Conoxia Liquid n'a pas d'effet sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Blessure, empoisonnement et complications procédurales

- Brûlure thermique (en cas d'inflammation)
- Gelures (en cas de contact accidentel avec de l'oxygène liquide)

Voir section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

#### **Oxygénothérapie normobare**

Troubles cardiaques :

- Légère baisse du pouls et du débit cardiaque.

#### Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Hypoventilation.
- Atélectasie causée par la baisse de la pression d'azote.
- Pleurite
- Détresse respiratoire

La ventilation par de l'oxygène à 100% pendant plus de 24 heures est susceptible d'entraîner des modifications des cellules de l'épithélium alvéolaire, un épaississement des sécrétions, une réduction des mouvements ciliaires, de l'atélectasie et, par conséquent, une rétention de CO<sub>2</sub>.

Chez les patients insuffisants respiratoires pour lesquels l'hypoxie constitue un stimulus respiratoire, l'administration d'oxygène peut accentuer la réduction de la ventilation et entraîner une accumulation de dioxyde de carbone et une acidose (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Chez le nouveau-né et le prématuré, l'administration d'oxygène peut entraîner une rétinopathie (Fibroplasie rétrolentale chez les prématurés (ROP)), une dysplasie bronchopulmonaire, des hémorragies sous-épendymaires et intraventriculaires et une entérocolite nécrosante (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Il existe en outre un risque d'hémorragie pulmonaire, d'atélectasie locale et de formation de membranes hyalines.

#### **Oxygénothérapie hyperbare**

Les effets indésirables de l'oxygénothérapie hyperbare sont généralement légers et réversibles.

L'oxygénothérapie hyperbare peut provoquer :

Troubles neurologiques :

- Cécité temporaire.
- Toxicité pour le système nerveux central, avec des effets allant des nausées, étourdissements et états anxieux ou confus aux crampes musculaires, à la perte de connaissance et aux crises épileptiques.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe :

- Barotraumatisme de l'oreille moyenne.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

- Barotraumatisme pulmonaire.
- « Compression des sinus » (barotraumatisme des sinus).

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :

- Myalgies.

Voir la section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

## **4.9 Surdosage**

L'administration d'oxygène à une  $FiO_2$  1.0 ; 100% induit déjà une diminution du transport du mucus trachéal après six à huit heures. Des symptômes d'irritation trachéo-bronchique et d'oppression au niveau de la poitrine ont déjà été observés après 12 heures. Une augmentation de la perméabilité alvéolaire et de l'inflammation apparaissent après 17 heures. Après 18 à 24 heures d'exposition continue, on observe une altération de la fonction pulmonaire. Des lésions de l'endothélium et une accumulation de liquide interstitiel et alvéolaire se développent, ce qui se traduit par une réduction de la surface d'échange gazeux capillaire.

En cas d'administration plus prolongée d'oxygène à une concentration supérieure à 40 %,  $FiO_2$  0.4, l'oxygène est cytotoxique par inhibition des enzymes oxydatives et formation de radicaux fortement actifs.

L'administration d'une concentration plus élevée d'oxygène chez les patients présentant une hypoxémie et une hypercapnie chronique ainsi qu'une diminution de la sensibilité aux chémorécepteurs qui en découle peuvent entraîner une dépression respiratoire supplémentaire avec risque d'accumulation de  $CO_2$  et par la suite une narcose au  $CO_2$ .

Les effets toxiques de l'oxygènes sont variables selon la pression de l'oxygène inhalé et la durée de l'exposition. La toxicité pulmonaire est plus fréquente que la toxicité pour le système nerveux central à basse pression (entre 0,5 et 2,0 bars). L'inverse est vrai à plus haute pression (oxygénothérapie hyperbare).

Les symptômes de toxicité pulmonaire sont : hypoventilation, toux et douleurs thoraciques.

Les symptômes de toxicité au niveau du système nerveux central sont : nausées, étourdissements, anxiété, confusion, crampes musculaires, perte de connaissance, crises épileptiques.

Mesures en cas de surdosage :

Le surdosage doit être traité en réduisant la concentration d'oxygène inhalé. Un traitement doit en outre être administré afin de maintenir les fonctions physiologiques normales du patient (par ex. Assistance respiratoire en cas de dépression respiratoire).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Gaz médicaux, code ATC : V03AN01.

L'oxygène est vital pour les organismes vivants. Tous les tissus de l'organisme doivent être oxygénés en permanence afin d'alimenter la production d'énergie par les cellules. L'oxygène de l'air inhalé entre dans les poumons et diffuse sur les parois des alvéoles et des capillaires sanguins qui les environnent, pour passer dans le sang (en se liant pour la majeure partie à l'hémoglobine) qui le transporte dans le reste du corps. Ce processus physiologique normal est indispensable à la survie du corps.

L'administration d'un supplément d'oxygène aux patients en hypoxie améliore l'apport d'oxygène aux tissus de l'organisme.

L'oxygène sous pression (oxygénothérapie hyperbare) augmente significativement la quantité d'oxygène que l'organisme peut absorber (et en particulier la fraction qui n'est pas liée à l'hémoglobine) et améliore ainsi l'apport d'oxygène aux tissus.

Dans le traitement de l'embolie gazeuse, l'oxygénation hyperbare sous haute pression réduit la taille des bulles de gaz. Le gaz contenu dans les bulles peut ainsi être absorbé plus efficacement dans le sang et quitter les poumons avec l'air exhalé.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'air inhalé est absorbé lors d'un échange de gaz dépendant de la pression entre les alvéoles et le sang capillaire qui les parcourt.

L'oxygène, lié en majeure partie à l'hémoglobine, est transporté vers tous les tissus du corps dans le système circulatoire systémique. Une très petite fraction de l'oxygène du sang est dissoute sous forme libre dans le plasma.

L'oxygène est un élément essentiel dans la production d'énergie par le métabolisme cellulaire intermédiaire, avec une production aérobie d'ATP dans les mitochondries. L'oxygène absorbé dans le corps est presque entièrement expiré sous forme de dioxyde de carbone produit par ce mécanisme intermédiaire.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans les expériences chez l'animal, le stress oxydatif a entraîné une dysmorphogénèse fœtale, des avortements et une restriction de la croissance intrautérine. L'excès d'oxygène au cours de la gestation peut provoquer des anomalies de développement du tube neural.

L'oxygène a produit des effets mutagènes lors de tests in vitro sur des cellules de mammifère. Bien que les données disponibles ne suggèrent pas un effet favorisant de l'oxygène hyperbare sur l'apparition de tumeurs, il n'existe aucune étude conventionnelle connue de son pouvoir cancérogène.

En ce qui concerne la pharmacodynamique et la toxicité après une administration répétée, aucun autre risque que ceux déjà décrits dans d'autres sections n'a été observé.

# **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1 Liste des excipients**

Aucun.

## **6.2 Incompatibilités**

La nature oxydante de l'oxygène doit être prise en compte lors de l'utilisation de l'oxygène comme vecteur d'aérosols thérapeutiques. Dans un tel cas (en présence d'un oxydant), on vérifiera la stabilité des produits utilisés (vérifier la conformité aux instructions du fabricant des produits pour traitements par aérosols).

## **6.3 Durée de conservation**

Six mois.

#### 6.4 Précautions particulières de conservation

Le récipient doit être conservé dans un lieu bien ventilé.

Conserver entre  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $+50^{\circ}\text{C}$ .

Veiller à ne pas stocker de produits très inflammables à proximité du récipient.

Tenir les sources de chaleur et les flammes nues à distance du récipient.

Ne pas fumer près du récipient.

Le transport doit se faire dans des conditions conformes à la réglementation internationale sur le transport de substances dangereuses.

#### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

L'oxygène liquide médical est conditionné dans des récipients cryogéniques mobiles ou fixes en acier inoxydable.

Les RÉCIPIENTS CRYOGÉNIQUES MOBILES sont faits d'acier inoxydable à double paroi. L'oxygène est livré sous pression, sous la forme d'un liquide à très basse température (environ  $-183^{\circ}\text{C}$ ) dans des récipients isolés, spécialement étudiés pour le stockage des liquides cryogéniques.

##### RÉCIPIENTS CRYOGÉNIQUES FIXES

Les récipients cryogéniques fixes sont faits d'acier inoxydable à double paroi. L'espace compris entre les parois est rempli d'un isolant thermique qui aide l'oxygène à rester liquide. L'isolation thermique est obtenue par création d'un vide et utilisation d'un isolant très efficace appelé Perlite.

La capacité des récipients cryogéniques va de 30 à 40.000 litres.

Tailles	Capacité d'oxygène liquide, en litres	Capacité d'oxygène liquide, en kilogrammes	Quantité équivalente d'oxygène gazeux en mètres cubes, à 1 atmosphère et $15^{\circ}\text{C}$
30	30	34	26
à			
40.000	40.000	45.000	34.800

#### 6.6 Précautions particulières d'élimination

Aucune exigence particulière.

### 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.  
De Keten 7  
5651 GJ Eindhoven  
Tel: +31(0)40 – 2825825

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE448160  
BE448186

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

02/10/2013 – 13/09/2018

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE**

**Date d'approbation: 10/2019**