

## MODULE 1.3.1: SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Conoxia, 100% v/v, medicinaal gas, samengeperst

### 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof (O<sub>2</sub>) 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 zuurstof therapie

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

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De toediening van zuurstof vindt plaats op basis van medisch voorschrift. De concentratie, stroomsnelheid en duur van de behandeling worden door de arts vastgesteld, op basis van de kenmerken van iedere aandoening.

Hypoxemie betreft een toestand waarbij de arteriële partiële zuurstofdruk (PaO<sub>2</sub>) lager is dan 10 kPa (<70 mm Hg). Een zuurstofdrukniveau van 8 kPa (55 / 60 mmHg) zal tot respiratoire insufficiëntie leiden.

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

In elk geval is het doel van de zuurstoftherapie om een PaO<sub>2</sub> te handhaven van > 60 mm Hg (7,96 kPa) of een zuurstofsaturatie in het arteriële bloed van ≥ 90%.

Indien zuurstof verdund met ander gas wordt toegediend dan moet de zuurstofconcentratie in de inademenslucht (FiO<sub>2</sub>) ten minste 21% zijn.

Zuurstoftherapie bij normale druk (normobare zuurstoftherapie)

Toediening van zuurstof moet voorzichtig gebeuren. De dosis moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt, de zuurstofspanning moet boven de 8,0kPa (of 60 mmHg) blijven en zuurstofsaturatie van hemoglobine moet >90% zijn. Regelmatige controle van arteriële zuurstofspanning (PaO<sub>2</sub>) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>)) en klinische beoordeling

zijn noodzakelijk. Het doel is altijd de laagst mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademenslucht voor de individuele patiënt te gebruiken; dit is de laagste dosis om een druk van 8 kPa (60 mmHg) / saturatie > 90 % te handhaven. Hogere concentraties moeten zo kort mogelijk worden toegediend en moeten vergezeld gaan van nauwlettende controle van bloedgaswaarden. Zuurstof kan veilig worden toegediend in de volgende concentraties voor de genoemde duur:

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

Zuurstof is potentieel toxisch na twee dagen in concentraties hoger dan 40%.

Pasgeborenen zijn van deze richtlijnen uitgesloten, omdat retrolentale fibroplasie optreedt bij een veel lagere  $FiO_2$ . Voor het bewerkstelligen van een adequate, voor pasgeborenen geschikte, oxygenatie dient de laagste, nog werkzame concentratie te worden bepaald.

- Zelfstandig ademende patiënten:

De effectieve zuurstofconcentratie is ten minste 24%. Normaal wordt een minimum van 30% zuurstof toegediend om therapeutische concentraties met een veiligheidsmarge te bereiken.

De behandeling met zuurstof met hoge concentratie (> 60%) is geïndiceerd voor korte perioden in geval van ernstige astmacrisis, longembolie, pneumonie, fibroserende alveolitis, etc.

De behandeling met zuurstof met lage concentratie is geïndiceerd bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie als gevolg van chronische obstructie van de luchtwegen of andere oorzaken. De zuurstofconcentratie mag niet hoger zijn dan 28%, voor sommige patiënten kan 24% al excessief zijn.

Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot 100%) is mogelijk, hoewel het bij gebruik van de meeste toedieningshulpmiddelen erg moeilijk is om concentraties van > 60% (80% bij kinderen) te bereiken.

De dosis moet worden afgestemd op de individuele behoeften van de patiënt, met een stroomsnelheid tussen 1 en 10 liter gas per minuut.

- Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie:

Zuurstof moet worden toegediend bij een stroomsnelheid van 0,5 tot 2 liter per minuut en de snelheid moet worden bijgesteld op basis van 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 veroorzaakt door chronisch obstructieve longziekte (COPD) of andere aandoeningen:

De behandeling wordt afgestemd op basis van de bloedgaswaarden. Arteriële partiële zuurstofdruk ( $PaO_2$ ) moet > 60 mm Hg (7,96 kPa) zijn en zuurstofsaturatie in het arteriële bloed  $\geq$  90%.

De meest gebruikte toedieningssnelheid is 1 tot 3 liter per minuut gedurende 15 tot 24 uur per dag, ook tijdens de REM-slaap (de meest hypoxemiegevoelige periode van de dag). Tijdens een stabiele periode van de ziekte moeten de  $CO_2$ -concentraties twee keer per 3 tot 4 weken of driemaal per maand worden gecontroleerd, omdat  $CO_2$ -concentraties tijdens zuurstoftoediening kunnen stijgen (hypercapnie).

- Patiënten met acute respiratoire insufficiëntie:

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

- Patiënten die worden beademd:

Als zuurstof wordt gemengd met andere gassen, moet de zuurstoffractie in het geïnhaleerde gasmengsel ( $FiO_2$ ) op ten minste 21% worden gehouden. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhaleerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%.

- Pasgeborenen:

Bij pasgeborenen kan in uitzonderlijke gevallen tot 100% zuurstof worden toegediend, maar tijdens de behandeling moet de baby nauwlettend worden gecontroleerd. Voor het bewerkstelligen van adequate oxygenatie dient de laagste, nog werkzame concentratie te worden bepaald. Als regel dienen

zuurstofconcentraties in de inademingslucht 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. Schommelingen in zuurstofsaturatie dienen te worden vermeden.

Als grote variaties in oxygenatie worden voorkomen, wordt het risico op beschadiging van de ogen gereduceerd. (Zie ook rubriek 4.4.)

- **Clusterhoofdpijn:**

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

#### Hyperbare zuurstoftherapie

**Dosering en druk moeten altijd worden afgestemd op de klinische toestand van de patiënt en de behandeling mag alleen worden gegeven op doktersadvies. Hieronder volgen enkele aanbevelingen gebaseerd op de huidige stand van kennis.**

Hyperbare zuurstoftherapie wordt gegeven onder druk van meer dan 1 atmosfeer (1,013 bar) tussen 1,4 en 3,0 atmosfeer (meest gebruikelijk is een druk tussen de 2 en 3 atmosfeer). Hyperbare zuurstof wordt in een speciale drukkamer toegediend. Zuurstoftherapie bij hoge druk kan ook worden toegediend met behulp van een nauwsluitend gezichts masker met een kap over het hoofd of via een tracheale slang.

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 koolmonoxidevergiftiging moet zo snel mogelijk zuurstof worden gegeven in hoge concentraties (100%) totdat de carboxyhemoglobineconcentratie is gedaald tot beneden de gevaarlijke niveaus (ongeveer 5%). Hyperbare zuurstoftherapie (beginnend met 3 atmosfeer) is geïndiceerd bij patiënten met acute CO-vergiftiging of met blootstellingsintervallen van >24 uur. Daarnaast is hyperbare zuurstoftherapie ook geboden bij zwangere patiënten, patiënten met bewustzijnsverlies of bij patiënten met hogere carboxyhemoglobineconcentraties. Normobare zuurstoftherapie mag niet worden gebruikt tussen opeenvolgende hyperbare zuurstofbehandelingen 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 decompressieziekte:**

Snelle behandeling met 2,8 atmosfeer wordt aanbevolen en deze behandeling wordt tot tien keer herhaald wanneer de symptomen aanhouden.

- **Patiënten met luchtembolie:**

In dit geval wordt de dosis aangepast aan de klinische toestand van de patiënt en de bloedgaswaarden. De doelwaarden zijn:  $\text{PaO}_2 > 8$  kPa, of 60 mmHg, hemoglobinesaturatie > 90%.

- **Patiënten met osteoradionecrose:**

Hyperbare zuurstoftherapie bij bestralingsletsel bestaat doorgaans uit dagelijkse sessies van 90 tot 120 minuten bij 2,0 tot 2,5 atmosfeer gedurende ongeveer 40 dagen.

- **Patiënten met clostridiale myonecrose:**

Aangeraden wordt een 90 minuten durende behandeling te geven bij 3 atmosfeer in de eerste 24 uur, gevolgd door tweedagelijkse behandeling gedurende 4 tot 5 dagen tot klinische verbetering zichtbaar is.

## **Wijze van toediening**

### Normobare zuurstoftherapie

Zuurstof wordt toegediend via de inademingslucht, bij voorkeur via speciale apparatuur (Bijvoorbeeld: neuskatheter of gezichts masker. Bij deze apparatuur wordt de zuurstof toegediend met de inademingslucht. 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 een 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 bypass systeem en onder andere omstandigheden waarbij extracorporale circulatie nodig is, zoals acute respiratoire insufficiëntie.

#### Hyperbare zuurstoftherapie

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

### **4.3 Contra-indicaties**

#### Normobare zuurstoftherapie

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor normobare zuurstoftherapie.

#### Hyperbare zuurstoftherapie

Voor wat betreft hyperbare zuurstoftherapie is een onbehandelde pneumothorax een absolute contra-indicatie, met inbegrip van een restrictief behandelde pneumothorax (zonder thoraxdrain).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij patiënten met ademhalingsfalen die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling dienen lage concentraties zuurstof te worden gebruikt. Er moet bij deze patiënten nauwkeurig gecontroleerd worden door middel van meting van arteriële zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$ ) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie ( $\text{SpO}_2$ )) en door middel van klinische beoordeling.

Bij het behandelen van pasgeborenen en te vroeg geboren baby's dient bijzonder voorzichtig te werk te worden gegaan. In deze gevallen moet de laagste nog werkzame concentratie worden gebruikt om adequate, voor pasgeborenen geschikte oxygenatie te bewerkstelligen en dienen schommelingen in de zuurstofsaturatie te worden vermeden. Deze voorzichtigheid is nodig om het risico van oogbeschadiging, retrolentale fibroplasie en andere mogelijke bijwerkingen te minimaliseren. De arteriële zuurstofdruk dient nauwlettend te worden gecontroleerd en dient onder 13,3 kPa (100 mmHg) te worden gehouden.

Hoge zuurstofconcentraties in inademingslucht of -gas kan leiden tot een verlaging van de stikstofconcentratie en -druk. Ten gevolge hiervan wordt de stikstofconcentratie in weefsels en longen (alveoli) verlaagd. Als zuurstof sneller vanuit de alveoli in het bloed wordt opgenomen dan extra zuurstof via ventilatie wordt aangeleverd, kan collaps van de alveoli (atelectase) optreden. Dit kan de oxygenatie van arterieel bloed belemmeren, omdat er ondanks perfusie geen gasuitwisseling zal plaatsvinden.

Bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor kooldioxide druk in arterieel bloed kunnen hoge concentraties zuurstof kooldioxideretentie veroorzaken, hetgeen in extreme gevallen kan leiden tot kooldioxidenarcose.

Hyperbare zuurstoftherapie dient gegeven te worden door daarvoor gekwalificeerd personeel. Compressie en decompressie dienen langzaam plaats te vinden om het risico op drukletsel (barotrauma) te voorkomen.

Hyperbare zuurstoftherapie moet bij voorkeur niet toegepast worden bij patiënten met:

- COPD of longemfyseem
- Infecties van de hogere luchtwegen
- Recente middenoorchirurgie
- Recente thoraxchirurgie
- Ongecontroleerde hoge koorts
- Ernstige epilepsie

Bij patiënten met claustrofobie is voorzichtigheid geboden.

Voorts is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een pneumothorax die met een thoraxdrain worden behandeld en/of patiënten met pneumothorax in hun medische voorgeschiedenis. Het gebruik dient per patiënt te worden geëvalueerd wat betreft het risico van een nieuwe (spannings)pneumothorax. Behandeling met hyperbare zuurstof bij pneumothoraxpatiënten die met een thoraxdrain worden behandeld, dient te worden uitgevoerd in omstandigheden waarin onmiddellijk ondersteunende zorg kan worden geboden, zoals in een ziekenhuis. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van thoraxchirurgie of epileptische aanvallen .

Tijdens zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden, mag hyperbare zuurstof vanwege het risico op oxidatieve, stressgeïnduceerde beschadiging van de foetus uitsluitend worden gebruikt als dat strikt noodzakelijk is. Bij ernstige koolmonoxidevergiftiging lijkt het voordeel van hyperbare zuurstof op te wegen tegen de risico's. Het gebruik dient in die gevallen per patiënt te worden geëvalueerd.

De pulmonale toxiciteit van geneesmiddelen zoals bleomycine, amiodaron, furadantine en vergelijkbare antibiotica kan verergeren door inhalatie van zuurstof in verhoogde concentratie.

Bij gebruik van zuurstof dient altijd rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op spontane ontbranding. Dit risico is verhoogd bij procedures waarbij diathermie, defibrillatie/elektroconversie wordt toegepast.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

De pulmonale toxiciteit van geneesmiddelen zoals bleomycine, amiodaron, furadantine en vergelijkbare antibiotica, kan verergeren door inhalatie van zuurstof in verhoogde concentratie. Interacties met amiodaron zijn gemeld. Recidive van door bleomycine of actinomycine geïnduceerde longschade kan fataal zijn.

Bij patiënten met reeds behandelde zuurstofradicaalschade aan de long kan deze schade worden verergerd door zuurstoftherapie, bijvoorbeeld bij de behandeling van paraquatvergiftiging.

Respiratoire depressie als gevolg van alcohol kan door zuurstof verergeren.

Geneesmiddelen waarvan ongewenste interacties bekend zijn, zijn: adriamycine, menadion, promazine, chloorpromazine, thioridazine en chloroquine. In de weefsels waar de concentratie zuurstof hoog is, in het bijzonder de longen, zullen deze effecten meer prominent zijn.

De toxiciteit van zuurstof kan verhoogd worden door corticosteroiden, sympathicomimetica of röntgenstraling. Verder kan de toxiciteit van zuurstof worden verhoogd in het geval van hyperthyroïdie, of bij gebrek aan vitamine C of E of glutathion.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Wanneer zwangerschap niet kan worden uitgesloten, mag hyperbare zuurstof alleen worden gebruikt bij vrouwen die zwanger kunnen worden wanneer dit strikt noodzakelijk is (zie "Zwangerschap" voor nadere informatie).

##### Zwangerschap

Een beperkte hoeveelheid gegevens uit gedocumenteerde ervaring duidt erop dat gebruik van (hyperbare) zuurstoftherapie bij zwangere vrouwen niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De beschikbare klinische gegevens zijn onvoldoende om risico's uit te sluiten. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van zuurstof bij verhoogde druk en in hoge concentraties (zie rubriek 5.3). Normobare medicinale zuurstof in lage concentraties kan zonder bezwaar tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien nodig. Bij vitale indicaties tijdens zwangerschap kan het gebruik van hoge concentraties zuurstof en hyperbare zuurstof worden overwogen.

Vanwege het risico op oxidatieve stressgeïnduceerde beschadiging van de foetus mag hyperbare zuurstof tijdens zwangerschap uitsluitend worden gebruikt als dat strikt noodzakelijk is. Bij ernstige koolmonoxidevergiftiging lijkt het voordeel van hyperbare zuurstof op te wegen tegen de risico's. Het gebruik dient in die gevallen per patiënt te worden geëvalueerd.

##### Borstvoeding

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

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende mogelijke effecten van zuurstofbehandeling op mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

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

Zuurstof heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Normobare zuurstoftherapie

###### **Hartaandoeningen**

- Geringe verlaging van de hartslag en cardiac output.

###### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

- Hypoventilatie.
- Atelectase als gevolg van verlaagde stikstofdruk.
- Pleuritis
- Respiratory Distress Syndrome

Bij patiënten met ventilatiefalen die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling, kan het toedienen van zuurstof resulteren in een verdere vermindering van de ventilatie en accumulatie van kooldioxide en acidose.

Bij pasgeborenen en premature baby's kan toediening van zuurstof leiden tot: retinopathie, bronchopulmonaire dysplasie, subependymale en intraventriculaire bloeding en enterocolitis necroticans.

##### Hyperbare zuurstoftherapie

Bijwerkingen van hyperbare zuurstoftherapie zijn in het algemeen mild en reversibel.

Hyperbare zuurstoftherapie kan leiden tot:

###### **Zenuwstelselaandoeningen:**

- Tijdelijk gezichtsverlies
- Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel variërend van misselijkheid, duizeligheid, angst en verwardheid tot spierkrampen, verlies van bewustzijn en epileptische aanvallen.

###### **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**

- Middenoor barotrauma

###### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:**

- Long barotrauma
- 'Sinus barotrauma' (Sinus squeeze)

###### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

- Myalgie

#### **4.9 Overdosering**

De toxische effecten van zuurstof variëren met de druk bij inademing en de duur van de blootstelling.

Bij lage druk (0,5 tot 2,0 Bar) zal er eerder pulmonaire toxiciteit dan centraal zenuwstelsel-toxiciteit ontstaan. Bij hogere druk (hyperbare zuurstoftherapie) geldt het omgekeerde.

De symptomen van pulmonaire toxiciteit omvatten: hypoventilatie, hoesten en pijn op de borst.

De symptomen van centraal zenuwstelsel-toxiciteit omvatten: misselijkheid, duizeligheid, angst en verwardheid, spierkrampen, verlies van bewustzijn en epileptische aanvallen.

Overdosering dient behandeld te worden door verlaging van de concentratie geïnhaleerde zuurstof. Daarnaast moet therapie ingesteld worden om de normale fysiologische functies in stand te houden (zoals respiratoire ondersteuning in geval van respiratoire depressie).

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: 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 ingeademde 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) kan 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- of 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 worden opgenomen, en via de longen worden uitgeademd.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Geïnhaleerde zuurstof wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen alveoli 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 dierstudies leidde 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.

Bij drachtige muizen, ratten, hamsters en konijnen was langdurige behandeling met hyperbare zuurstof foetotoxisch en teratogeen. Ander dierexperimenteel onderzoek duidde erop dat een lagere mate van blootstelling aan hyperbare zuurstof geen negatieve effecten had op de ontwikkeling.

Zuurstof toonde mutagene eigenschappen in *in vitro* studies met zoogdiercellen. Hoewel de beschikbare gegevens niet duiden op 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

Conoxia is houdbaar tot 3 jaar na de verpakkingsdatum, maar uiterlijk tot op het einde van het jaar van herkeuring van zijn verpakking.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- De gascilinders dienen bewaard te worden tussen – 20°C en + 65°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.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

#### Aard van de verpakking

- 1 L Aluminium composiet cilinder met Pin index afsluiter
- 1 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 2 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 2 L Stalen cilinder met Pin index afsluiter
- 2 L Aluminium composiet cilinder met geïntegreerde afsluiter en quick connector
- 2 L Aluminium cilinder met draad afsluiter
- 2 L Aluminium cilinder met Pin index afsluiter
- 2 L Aluminium cilinder met geïntegreerde afsluiter
- 2 L Aluminium cilinder met geïntegreerde afsluiter en beugel.
- 2 L Aluminium cilinder met geïntegreerde afsluiter en quick connector
- 5 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 5 L Stalen cilinder met Pin index afsluiter
- 5 L Aluminium cilinder met draad afsluiter
- 5 L Aluminium cilinder met Pin index afsluiter
- 5 L Aluminium cilinder met geïntegreerde afsluiter en quick connector
- 10 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 10 L Stalen cilinder met Pin index afsluiter
- 10 L Stalen cilinder met geïntegreerde afsluiter en quick connector
- 10 L Aluminium cilinder met draad afsluiter
- 10 L Aluminium cilinder met Pin index afsluiter
- 10 L Aluminium cilinder met geïntegreerde afsluiter en quick connector
- 20 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 20 L Stalen cilinder met Pin index afsluiter
- 20 L Stalen cilinder met geïntegreerde afsluiter en quick connector
- 30 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 30 L Stalen cilinder met Pin index afsluiter
- 50 L Stalen cilinder met draad afsluiter
- 50 L Stalen cilinder met Pin index afsluiter
- Pakket 16x50 L stalen cilinders met draad afsluiter

Medicinale zuurstof wordt in gasvorm verpakt in gascilinders onder druk. Deze zijn van staal, aluminium of composiet. De afsluiters zijn van messing, staal of aluminium.

Elke liter samengeperste zuurstof bij 200 bar en 15°C levert 212 liter zuurstofgas bij 1 bar en 15 °C. Gascilinders met een inhoud van x liter leveren y (volume-eenheid) zuurstofgas bij 15°C en 1 Bar.

Inhoud (x) in liter	1	2	5	10	20	30	50	16*50
Aantal m <sup>3</sup> zuurstofgas (y)	0.2	0.4	1.1	2.1	4.2	6.3	10.6	170

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De instructies van de leverancier moeten het volgende omvatten:

- 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 de afsluiter 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 de afsluiter van de gascilinder direct te worden gesloten, indien dit veilig kan worden uitgevoerd. Indien de afsluiter 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 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.

### Algemeen

Aansluitingen voor slangen, ventielen, enz. moeten schoon en droog zijn. Indien nodig, reinigen volgens de instructies van de leverancier. Gebruik geen oplosmiddelen.

Vermijd het gebruik van olie of vet op de afsluiter van de cilinder of bijbehorende apparatuur.

Houd de container op afstand van open vuur.

Niet roken tijdens gebruik van zuurstof.

## 7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.

De Keten 7

5651 GJ Eindhoven

Nederland

Tel: + 31 (0)40 - 2825825

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

BE361934

## 9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/02/2010

Hernieuwing van de vergunning: 31/01/2011

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

02/2011

Goedkeuringsdatum: 03/2012