

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vloeibare medische zuurstof IJsfabriek Strombeek n.v., 100 %, medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actief bestanddeel: zuurstof.

Elk mobiel cryogene vat is voor een gedeelte van zijn nominaal volume gevuld met 100 % medische zuurstof (O₂) in vloeibare vorm; de ruimte boven de vloeistoffase is verzadigd met medische zuurstof in gasvorm.

Er zijn geen hulpstoffen gebruikt.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zuurstof is noodzakelijk voor menselijk en dierlijk leven, en maakt ongeveer 20,95 % (v/v) van de aardatmosfeer uit.

Medische zuurstof wordt geïnhaald ter correctie van hypoxie:

- in aandoeningen die hypoventilatie van de longen veroorzaken zoals chronische bronchitis, pneumonie of longoedeem,
- bij hypoxie die veroorzaakt wordt door bronchospasme zoals bij astma,
- bij uitgebreide fibroserende alveolitis,
- na algemene anesthesie,
- in omstandigheden waar het zuurstofgehalte van de ingeademde lucht ontoereikend is zoals tijdens het verblijf op grote hoogten of in een zuurstofarme atmosfeer.

Medische zuurstof is ook waardevol:

- bij de behandeling van koolstofmonoxidevergiftiging,
- door verbetering van de zuurstofvoorziening na inhalatie-ongevallen,
- in afwachting van meer specifieke behandelingen, in geval de ademhaling onderdrukt of uitgeschakeld is.

Medische zuurstof wordt ook gebruikt om de partiële druk van inerte gassen zoals stikstof te reduceren, met de bedoeling om ze uit het lichaam of uit lichaamsholten te verwijderen. Intestinale obstructie (ileus), pneumothorax, luchtembolie en decompressieziekte zijn indicaties waarbij de toediening van zuurstof nuttig kan zijn.

Intermittente inhalatie van 100 % medische zuurstof onder druk boven 1 atm (HBO, of hyperbare zuurstof) heeft volgende bijkomende indicaties:

- koolstofmonoxide- of cyanidevergiftiging,
- gevolgen van rookinhalatie,
- acute traumatische ischemiën,
- decompressieziekte,
- bevordering van de heling van een aantal problematische wonden,
- uitzonderlijk bloedverlies,
- gasgangreen tengevolge van Clostridium-infecties,
- necrotiserende infecties van weke weefsels,

- bestralingsnecrose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tenzij anders is aangegeven, heeft hetgeen volgt betrekking op patiënten wier bloed een normale zuurstoftransportcapaciteit heeft.

Bij patiënten met anemie of door vergiftiging verminderde zuurstoftransportcapaciteit, moet deze laatste eerst bepaald en gecorrigeerd worden.

- A. Toediening van *normobare* medische zuurstof in hogere concentraties dan in de normaal ingeademde lucht leidt tot reactieve demping van de ademhalingsprikkel.
- Bij chronische luchtwegobstructie zoals die voorkomt bij chronische bronchitis en bij emphyseem (COPD) kan zuurstoftoediening dus leiden tot CO₂-retentie. Ter verbetering van door deze aandoeningen veroorzaakte hypoxie wordt medische zuurstof toegediend (bij voorkeur gebruik makend van “high-flow” afleveringssystemen - zie verder) in concentraties van maximaal 28 %.
- Medische zuurstof in hoge concentraties (60 tot 100 %) kan toegepast worden ter verbetering van hypoxie bij toestanden niet geassocieerd met CO₂-retentie, zoals bij acuut astma, pneumonie, longoedeem, fibroserende alveolitis of circulatoire insufficiëntie. Deze hoge concentraties van zuurstof moeten zo snel mogelijk gereduceerd worden tot de laagste concentratie die nodig is om de hypoxie te corrigeren zodat het ontstaan van geassocieerde toxische effecten van zuurstof vermeden wordt.
- Normobare medische zuurstof wordt toegediend via een neuscanule, een nasale katheter, een low-flow masker, een high-flow masker (Venturi-masker), een masker met reservoir met teruginademing, een masker met reservoir zonder teruginademing, een endotracheale tube, een zuurstofkap of een zuurstoftent; indien nodig kan de patiënt kunstmatig beademd (geventileerd) worden.
- Venturi-maskers leveren een op het masker aangegeven concentratie zuurstof in de ingeademde lucht, variërend van 24 % tot 60 %.
- Bevochtiging van de ingeademde medische zuurstof is niet nodig wanneer de zuurstof via de nasofarynx toegediend wordt, dus bij gebruik van een neuscanule of nasale katheter, of in het algemeen wanneer de patiënt nog hoofdzakelijk omgevingslucht met normale vochtigheidsgraad inademt.
- Zodra de beslissing genomen is om normobare medische zuurstof toe te dienen, moet de arts eerst bepalen of
- [1] de patiënt voldoende ademhalingscapaciteit heeft om via normale inademing zuurstof tot zich te nemen, en of
 - [2] de patiënt zuurstof in lage of in hoge concentratie nodig heeft.

[1] Heeft de patiënt voldoende ademhalingscapaciteit?

Een patiënt die een normale ventilatie heeft zonder neiging tot CO₂-retentie, kan behandeld worden met low-flow-afleveringssystemen zoals een neuscanule, een neuskatheter, een gewoon masker of een masker met reservoir.

In het andere geval, en in geval men de effecten van de toegediende hoeveelheid medische zuurstof op het zuurstofgehalte van het bloed nauwlettend wil volgen, moet men bij voorkeur ervoor zorgen dat de patiënt medische zuurstof tot zich kan nemen door inademen van gas dat hem door een toestel geleverd wordt. Dan gebruikt men een high-flow -afleveringssysteem zoals een Venturi-masker, een endotracheale tube, een zuurstofkap of een zuurstoftent.

[2] Heeft de patiënt zuurstof in lage of in hoge concentratie nodig?

De hoeveelheid medische zuurstof die toegediend moet worden, hangt uiteraard af van de grootte van het zuurstoftekort in het lichaam van de patiënt. De beste manier om de dosis van medische zuurstof te bepalen is dan ook de rechtstreekse meting van de arteriële oxemie of de partiële zuurstofdruk pO₂ in het arterieel bloed vóór en zijn evolutie tijdens de zuurstoftherapie. Indien de patiënt lijdt aan COPD met hypoxemie, moet een lage concentratie aan medische zuurstof (tot 28 %) volstaan om de PaO₂ te verbeteren zodat een goede zuurstofsaturatie kan

behouden worden. Hogere concentraties zijn geïndiceerd bij acute vormen van hypox(em)ie waarbij de toegediende medische zuurstof normaal door het bloed kan vervoerd worden (in geval van anemie of vergiftiging met gestoorde zuurstoftransportcapaciteit van het bloed kan, naast andere therapeutische ingrepen zoals bloedtransfusie, medische zuurstof onder hogere druk toegediend worden).

Normobare zuurstoftherapie heeft als enig doel het normaliseren van de oxemie; zij moet steeds gecombineerd worden met andere en meer causale therapieën om een volledig therapeutisch effect te kunnen bereiken. Langdurige zuurstoftherapie bij de patiënt thuis wordt enkel aanbevolen bij chronische hypoxemie ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$) en/of belangrijke nachtelijke zuurstofdesaturatie.

De tabel hierna geeft een overzicht van de meest gebruikelijke doseringen van medische zuurstof bij verscheidene indicaties. Indien mogelijk moet steeds de evolutie van de arteriële pO_2 of het zuurstofgehalte van het arterieel bloed gemeten worden om de dosis van medische zuurstof exact te kunnen bepalen.

In geval van zuurstoftoediening aan prematuren moet de dosis zo laag mogelijk en de toediening zo kort mogelijk gehouden worden omwille van de inherente toxische effecten van zuurstof. Hiertoe moet de evolutie van de oxemie nauwlettend gevolgd worden.

- B. *Hyperbare* zuurstof wordt toegediend door de patiënt in een hogedrukkamer te plaatsen. Een eerste type hogedrukkamer is bestemd voor één patiënt (“monoplace”), en is meestal vervaardigd uit transparant acryl. De patiënt ademt een met zuurstof verzadigde atmosfeer in. “Multiplace”-hogedrukkamers zijn bestemd voor meerdere patiënten, zijn vervaardigd uit staal, en zijn onder een druk van 2 tot 6 atm gebracht met lucht. De patiënten krijgen medische zuurstof via een masker. Zuivere medische zuurstof onder druk wordt intermitterend toegediend aan de patiënt, en de evolutie van het zuurstofgehalte van het arterieel bloed wordt constant gecontroleerd.
- C. Soms wordt zuurstof toegediend door *rechtstreekse bijmenging in extracorporaal circulerend bloed*.

Type*	Oorzaak van de hypoxemie	Zuurstof-concentratie* *	Debiet***	Afleverings-Systeem	Opmerkingen
I. Verlaagde PO ₂ zonder CO ₂ -retentie	Bronchopneumonie Longembolie, longoedeem Asthma Fibroserende alveolitis Emfyseem Posttuberculeuse longfibrose Chronische sarcoidosis, longcarcinoom Milde hartafwijking met hypoxemie	21 – 28 %	± 1 liter/min. per 3 % gewenste verhoging van de FiO ₂	Low flow	Bij COPD-patiënten beginnen met FiO ₂ 28 %, en zodra mogelijk reduceren tot 24 %.
		28 %	4 – 8 liter/min.	High flow (Venturi 28 %)	Terugbrengen tot 24 % zodra mogelijk of nodig
			2 – 2,5 liter/min.	Low flow nasale canule	
		35 % (ernstige hypoxemie)	8 -16 liter/min.	High flow (Venturi 35 %)	Debiet te berekenen aan de hand van het ademhalingspatroon
			4 – 4,5 liter/min.	Low flow nasale canule	
		60 % (ernstige hypoxemie)	15 -30 liter/min.	High flow (Venturi 60 %)	
			7 – 8 liter/min.	Low flow masker	
		> 60 % (acute hypoxemie)	> 6 liter/min.	Low flow masker met reservoir	Monitoring van het zuurstofgehalte in het arteriële bloed is noodzakelijk, en bij geassocieerde acute acidosis moet de patiënt geëntubeerd en geventileerd worden
			> 15 liter/min.	Endotracheale tube of vast zuurstofmasker of ander high flow systeem	
II. Verlaagde PO ₂ met CO ₂ -retentie	Hersentrauma, hersentumor Intoxicatie door drugs Ruggermergtrauma, poliomyelitis	21 - 28 %	± 1 liter/min. per 3 % gewenste verhoging van de FiO ₂	Low flow	Terugbrengen tot laagste concentratie zodra mogelijk of nodig
		35 – 60 %	Debiet te berekenen aan de hand		Monitoring van het zuurstofgehalte

	Botulisme, tetanos, status epilepticus Myasthenia gravis, spierdystrofie Laryngeaal oedeem, laryngeale tumor Chronische bronchitis Chronisch emfyseem Ernstig en chronisch asthma Acute ademhalings- insufficiëntie	60 – 100 % (acute hypoxemie)	van ademhalings- patroon	High flow	in het arteriële bloed is noodzakelijk, en bij optreden van acidosis of bij uitvallen van de ademhaling moet de patiënt geventileerd worden
* Het zuurstof- en koolzuurgehalte van het arteriële bloed kan vrij snel gemeten worden door gebruik te maken van puls-oximetrie (meting van absorptie van bepaalde lichtfrequenties die door vinger, neus of oorlel van de patiënt gestuurd worden). ** Procent zuurstof in de ingeademde lucht, ook FiO₂ genoemd. *** Tussen de aangegeven grenzen aan te passen naargelang de evolutie van de symptomen en het ademhalingspatroon van de patiënt.					

4.3 Contra-indicaties

- Patiënten met een verhoogde PaCO₂;
- Intoxicaties door substanties die de ademhalingsactiviteit verminderen;
- Problemen van ademhalingscontrole op het niveau van het centraal zenuwstelsel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vloeibare medische zuurstof IJsfabriek Strombeek n.v. heeft bij normale luchtdruk een temperatuur van ongeveer -185°C en kan daardoor ernstige vrieswonden veroorzaken bij aanraking. Het is algemeen bekend dat zuurstof zeer reactief is, en dat het met organische verbindingen zeer heftig kan reageren. Daarom is het absoluut verboden om olie of vet aan te brengen op aansluitstukken of kranen. Slangen en leidingen mogen geen rubber bevatten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van medische zuurstof met andere geneesmiddelen bekend. Ter hoogte van de longen kan er wel een farmacokinetische interactie optreden met de daar aanwezige stikstof. Bij de alveolen die weinig geventileerd worden, zorgt o.a. deze stikstof ervoor dat zij geëxpandeerd blijven. Inhalatie van medische zuurstof zal in deze alveolen de stikstof verdrijven; indien de opname van zuurstof door het bloed de aanvoer door ventilatie zou overschrijden, dan kunnen deze alveolen dichtgaan door collaps. Deze absorptie-atelectasis vermindert de oxygenatie van het bloed, en kan voorkomen worden door 5 tot 10 % stikstof toe te voegen aan de geïnhaleerde medische zuurstof.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Niet van toepassing.

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

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

- Voedings- en stofwisselingsstoornissen.

Bij toediening van hyperbare medische zuurstof, zal de in het bloed opgeloste zuurstof een groot gedeelte van de metabole behoefte dekken. Ter hoogte van de zuurstofverbruikende weefsels wordt er dan minder desoxyhemoglobine gevormd, waardoor de omzetting van CO_2 naar bicarbonaat minder efficiënt zal verlopen. De partiële CO_2 -druk in het bloed (PaCO_2) zal dan toenemen (omgekeerd Haldane-effect). Deze CO_2 -retentie kan op langere termijn leiden tot hypoventilatie. Deze hypoventilatie zal des te meer uitgesproken zijn wanneer de ademhaling voordien ook in belangrijke mate gedreven werd door een hypoxische stimulus welke tijdens de toediening van hyperbare zuurstof eveneens volledig wegvalt. Uiteindelijk kan deze toestand leiden tot uitgesproken respiratoire acidose en potentieel gevaarlijke hypoventilatie. Om deze nadelige effecten te vermijden, dient men tijdens hyperbare zuurstoftherapie de concentratie van de ingeademde medische zuurstof zorgvuldig te titreren en de ventilatie te onderhouden.

- Zenuwstelselaandoeningen.

Medische zuurstof toegediend bij een druk boven 2 atm kan epileptische convulsies veroorzaken, meestal voorafgegaan door visusstoornissen en spiersamentrekkingen. Deze neurotoxiciteit is reversibel (door verminderen van de partiële zuurstofdruk), en sequellen zijn niet beschreven. Bij HBO-therapie wordt het ontstaan van zuurstofconvulsies voorkomen door de toediening van medische zuurstof regelmatig te onderbreken (intermittente toediening).

- Oogaandoeningen.

Er werd in het verleden melding gemaakt van retinopathie bij prematuren en tot gedeeltelijke of volledige blindheid leidende retrolentale fibroplasie, die zou kunnen ontstaan door toediening van normobare medische zuurstof in hoge concentratie aan prematuren. De incidentie van deze bijwerking werd drastisch verminderd door beperkt gebruik van medische zuurstof en betere monitoring van de zuurstoftoediening bij prematuren. Retinopathie bij prematuren als gevolg van zuurstoftoediening wordt veroorzaakt door afwijkende angiogenese tijdens de vorming van de ogen. Naargelang de dosis en het tijdstip van toediening is dit effect al dan niet omkeerbaar.

Visusstoornissen door zuurstofgebruik komen slechts uitzonderlijk voor bij kinderen en volwassenen.

- Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen.

Het gebruik van hyperbare medische zuurstof kan leiden tot barotrauma ter hoogte van oor of sinussen; het trommelvlies kan scheuren bij patiënten wier Eustachiusbuis verstopt is.

- Hartaandoeningen.

Hartritme en -slagvolume worden licht verminderd onder invloed van hyperoxie; daarenboven is de pulmonaire vasodilatatie als gevolg van hyperoxie oorzaak van verminderde bloedaanvoer naar het linkerventrikel. Het netto-effect is dat het hartdebiet vermindert. Tegelijkertijd treedt systemische vasoconstrictie op; de systemische arteriële bloeddruk wordt echter niet veranderd wegens het compensatoir effect van het verminderde hartdebiet. De hemodynamische effecten van hyperoxie zijn dus klinisch niet belangrijk.

- Bloedvataandoeningen.

Gasembolie is een zeldzame complicatie bij het gebruik van hyperbare zuurstof.

- Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen.

Na ononderbroken toediening van 100 % medische zuurstof gedurende 12 tot 17 uren kunnen tracheobronchiale irritatie en alveolaire inflammatie optreden, leidend tot acute tracheobronchitis. Symptomen hiervan zijn substernale pijn, hoest, keelirritatie, neuscongestie, oogirritatie, gehoororgaanstoornissen, vermoeidheid en paresthesiën. Sub- of retrosternale pijn is het eerst waargenomen symptoom dat wijst op acute tracheobronchitis. Na 18 tot 24 uren wordt de gasuitwisseling geleidelijk meer gestoord en treden symptomen van intoxicatie op, zoals nausea, braken en anorexie. Na dagenlange ononderbroken toediening ontstaat longoedeem, dat leidt tot hypoxie en uiteindelijk tot exitus van de patiënt. Het ontstaan en de proliferatie van deze pulmonaire

zuurstoftoxiciteit zijn functie van de partiële zuurstofdruk in het ingeademde gas en de duur van toediening, met andere woorden van de dosis (= partiële druk x duur). Men heeft proefondervindelijk vastgesteld dat toediening van medische zuurstof aan 50 % (= onder een druk van 0,5 atm) gedurende langere tijd veilig is voor de patiënt.

Bij gebruik van hyperbare zuurstof kan pneumothorax voorkomen bij patiënten met ernstige longaandoeningen.

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

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De symptomen die kunnen optreden tengevolge van overdosering met zuurstof zijn:

- retro- of substernale pijn
- hoest
- keelirritatie
- neuscongestie,
- oogirritatie,
- gehoorstoornissen
- vermoeidheid
- paresthesiën

Wanneer één van deze symptomen optreedt, moet dringend het advies van de behandelende arts gevraagd worden.

Verdere toediening van te hoge doses zuurstof leidt tot intoxicatieverschijnselen, gekenmerkt door nausea, braken en anorexie. Wanneer één van deze symptomen optreedt, moet de toediening van zuurstof onderbroken worden, en dringend het advies van de behandelende arts gevraagd worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Medische gassen, ATC-code: V03AN01

Werkingsmechanisme

De opname van zuurstof in het bloed wordt aangedreven door het verschil in partiële zuurstofdruk (pO_2) tussen het gas in de alveolen en het bloed in de eindcapillairen van de longen. Omdat de pO_2 in de alveolaire lucht hoger is dan deze in het capillair bloed, kan de zuurstof in het bloed diffunderen ter hoogte van de eindcapillairen waar de vaatwand het dunst is.

Farmacodynamische effecten

Slechts een kleine fractie van de in het bloed aanwezige zuurstof wordt in opgeloste vorm meegevoerd; de overige zuurstof wordt in het bloed getransporteerd na binding aan hemoglobine onder vorming van oxyhemoglobine. Inademing van met zuurstof verrijkte normobare lucht kan enkel

tot zuurstofrijker bloed aanleiding geven doordat méér zuurstof opgelost wordt in het bloed. Verhoogt men de partiële zuurstofdruk tot 100 % aan 3 atm, dan wordt ongeveer 69 ml O₂ per liter bloed opgelost (theoretisch voldoende om de metabole behoefte te dekken in afwezigheid van hemoglobine).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De arteriële bloedsomloop brengt de zuurstof via de capillaire bedding in de weefsels; de diffusie van zuurstof wordt ook hier aangedreven door het verschil in pO₂ tussen arterieel bloed en de weefselcellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eliminatie

CO₂ en H₂O zijn de uiteindelijke resten van de oxydatieve metabolismen. Deze restprodukten worden als dusdanig door het veneus bloed terug in de longen afgegeven en uitgeademd; zij kunnen ook via de nier uitgescheiden worden als bicarbonaat en water.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen gebruikt.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Vloeibare medische zuurstof IJsfabriek Strombeek n.v. is houdbaar tot vijf jaar na de verpakkingsdatum. Na overschrijden van de vervaldatum zoals vermeld op de verpakking, zal *Vloeibare medische zuurstof IJsfabriek Strombeek n.v.* niet meer gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vloeibare medische zuurstof IJsfabriek Strombeek n.v. moet in een daarvoor bestemde ruimte bewaard worden bij een omgevingstemperatuur die 50 °C niet overschrijdt. De opslagruimte bevat geen brandbare materialen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vloeibare medische zuurstof IJsfabriek Strombeek n.v. wordt verpakt in mobiele cryogene vaten (laadketels en tankwagens).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

IJsfabriek Strombeek n.v.
Broekstraat 70
B-1860 MEISE
België
Tel. 02 2724134
Fax 02 2704719
e-mail info@ysfab.be

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

BE193776

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

04/05/1998

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 09/2016