

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LOXMED Respadur NL 100% v/v, medicinaal gas, cryogeen

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke liter vloeibare zuurstof (cryogeen bij -183 °C) bevat 1,141 kg zuurstof (100% v/v)

Elke liter vloeibare zuurstof komt overeen met 0,854 kubieke meter gasvormige zuurstof bij 15 °C en een druk van 1 bar.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, cryogeen.

Heldere, licht blauwe, zeer koude vloeistof, die onder normale omstandigheden snel verdampt in een kleurloos en reukloos 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 altijd geïndiceerd ongeacht het COHb gehalte in het bloed).
- Behandeling van decompressieziekte, of lucht-/gas embolie van andere oorsprong.
- Als ondersteunende behandeling bij osteoradionecrose.
- Als ondersteunende behandeling bij clostridiale myonecrose (gasgangreen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

LOXMED Respadur NL is bedoeld voor inhalatie of kunstmatige toediening via de longen na verdamping. Om irritatie van de slijmvliezen te voorkomen moet aandacht worden besteed aan het bevochtigen en eventueel voorverwarmen van de zuurstof.

Normobare zuurstoftherapie

Bij zelfstandig ademde patiënten kan zuurstof na bevochtiging worden toegediend via een neuskatheter of gezichtsmasker. Bij kunstmatig beademde patiënten kan zuurstof worden toegediend via een gezichtsmasker, laryngeaal masker of endotracheale slang.

Toediening van zuurstof moet voorzichtig gebeuren. De concentratie, stroomsnelheid en duur van de behandeling moeten worden aangepast aan de oorzaak van de hypoxie en de klinische toestand van de patiënt.

In alle gevallen is het streven van de behandeling een zuurstofspanning (PaO₂) van boven de 60 mm Hg (7,96 kPa) en een zuurstof verzadiging in het arteriële bloed van ≥ 90 % te handhaven.

Indien zuurstof verdund met een ander gas wordt toegediend dan moet de zuurstofconcentratie in de inademingslucht (FiO₂) ten minste 21% zijn. Regelmatige controle van arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulse oximetrie (arteriële zuurstofsaturatie [SpO₂]) en klinische beoordeling zijn noodzakelijk.

Het doel is altijd de laagst mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademingslucht voor de individuele patiënt te gebruiken; dit is de laagste dosis om een druk van 8 kPa (60 mm Hg) 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 2 dagen in concentraties hoger dan 40%.

De duur van de behandeling hangt grotendeels af van de individuele klinische conditie van de patiënt. Zodra een redelijke PaO₂ is bereikt moet de concentratie van de ingeademde zuurstof voortdurend worden verminderd. In het algemeen moet de behandeling met hoge concentraties zuurstof in de inademingslucht zo kort mogelijk zijn, ook bij kunstmatig beademde patiënten.

Zelfstandig ademende patiënten met zuurstoftekort

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 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.

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

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

Chronische respiratoire insufficiëntie veroorzaakt door chronisch obstructieve longziekte (COPD)

De behandeling wordt afgestemd op basis van de bloedgaswaarden. Arteriële partiële zuurstofdruk (PaO₂) moet ≥ 60 mm Hg (7,96 kPa) zijn en de zuurstofsaturatie in het arteriële bloed $\geq 90\%$.

De meest gebruikte toedieningsnelheid 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 CO₂-concentraties tijdens de zuurstoftoediening twee keer per 3 tot 4 weken of 3 maal per maand worden gecontroleerd, omdat CO₂-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 zuurstofconcentratie in het geïnhalede mengsel (FiO₂) op ten minste 21% gehouden worden. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhalede 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. Als regel dienen zuurstofconcentraties in de inademiingslucht van boven de 40% te worden vermeden, vanwege het risico op oogbeschadigingen of longcollaps. De zuurstofdruk in arterieel bloed dient nauwlettend te worden gecontroleerd en dient onder de 13,3 kPa (100 mm Hg) te worden gehouden. Als bovendien grote variaties in de 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 gezichtsmasker. De behandeling dient te starten bij aanvang van een crisis.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de veiligheid, effectiviteit en verdraagbaarheid van LOXMED Respadur NL bij clusterhoofdpijn bij kinderen en volwassenen onder de 18 jaar.

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 gezichtsmasker met een kap over het hoofd 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 blootstellingsintervals 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 de toxiciteit.

Hyperbare zuurstoftherapie lijkt ook te helpen bij uitgestelde behandeling van CO-vergiftiging door middel van 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

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

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

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 3,0 atmosfeer in de eerste 24 uur, gevolgd door twee-dagelijkse behandeling gedurende 4 tot 5 dagen tot klinische verbetering zichtbaar is.

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, inclusief een beperkt behandelde pneumothorax (zonder thoraxdrain).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cryogene zuurstof voor medicinaal gebruik kan alleen gebruikt worden na verdampen (omzetten in de gasfase).

Zuurstof therapie wordt symptomatisch toegepast bij hypoxaemie. De behandeling moet zo kort mogelijk worden toegepast, waarbij gelet moet worden op de pathofysiologische processen van de ziekte.

Speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen bij patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie veroorzaakt door een chronische obstructieve longziekte (bijvoorbeeld COPD), met een toegenomen arteriële CO_2 concentratie over een langere periode.

Bij patiënten met een algehele respiratoire insufficiëntie wordt de ademhalingsprikkel gewoonlijk alleen gestimuleerd door het bestaande verlaagde zuurstofgehalte in het bloed. In dat geval moet de toediening van zuurstof nauwkeurig worden gecontroleerd door middel van pulsoximetrie en / of bloedgasanalyse, omdat zich anders een levensbedreigende situatie kan ontwikkelen.

Gedurende iedere langer durende periode waarin zuurstof wordt toegediend bij zelfstandig ademende of bij kunstmatig beademende patiënten, moet de toediening van zuurstof worden gecontroleerd door middel van pulsoximetrie en/of bloedgasanalyse om de algehele klinische conditie te kunnen beoordelen.

Hoge zuurstofconcentraties in inademingslucht of -gas kan leiden tot een verlaging van 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
- Bronchiale astma die onvoldoende onder controle is
- Recente middenoorchirurgie
- Recente thoraxchirurgie
- Ongecontroleerde hoge koorts
- Ernstige en niet voldoende beheerste epilepsie

Bij patiënten met claustrofobie is voorzichtigheid geboden.

Verder is grote voorzichtigheid geboden bij patiënten met een pneumothorax, thoraxchirurgie of epileptische aanvallen in de voorgeschiedenis.

Zuurstof is een oxiderend product dat ontvlammen bevordert. De vloeibare zuurstof bevindt zich onder druk (0-10 bar) in de container. Zuurstof wordt vloeibaar bij een temperatuur van ongeveer -183 °C. Bij deze lage temperaturen bestaat het risico op brandwonden.

Draag altijd handschoenen en een beschermende bril als u werkt met medicinale vloeibare zuurstof.

Pediatrische populatie.

Bij pasgeborenen en te vroeg geboren baby's kan een verhoogde arteriële partiële zuurstofdruk (PaO_2) leiden tot een bepaalde oogschade (retrolentale fibroplasie). Het risico daarop is vooral hoog bij te vroeg geboren kinderen, met een leeftijd van minder dan 44 weken (vanaf het ontstaan van de zwangerschap), als de toediening van zuurstof een PaO_2 veroorzaakt van meer dan 80 mm Hg gedurende meer dan 3 uur. Door een juiste zuurstofconcentratie te kiezen kan de behandelend arts het risico op oogschade verminderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 paraquat-vergiftiging.

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 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 door 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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte gedocumenteerde ervaring met het gebruik van (hyperbare) zuurstoftherapie bij zwangere vrouwen. In dierstudies werd reproductietoxiciteit waargenomen na toediening van zuurstof onder verhoogde druk en in hoge concentraties (zie 5.3). De relevantie hiervan voor de mens is onbekend. Normobare medicinale zuurstof in lage concentraties kan zonder bezwaar tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien nodig. Bij een vitale indicatie kan zuurstof in hoge concentraties en hyperbare zuurstof ook tijdens de zwangerschap toegepast worden.

Borstvoeding

LOXMED Respadur NL kan zonder bezwaar voor de zuigeling worden gebruikt tijdens de periode van lactatie.

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

LOXMED Respadur NL beïnvloedt de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen niet.

4.8 Bijwerkingen

Frequenties worden gerapporteerd als:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$, of 'niet bekend' (kan niet geschat worden op basis van beschikbare gegevens).

Normobare zuurstoftherapie

Hartaandoeningen

Niet bekend:

- Geringe verlaging van de hartslag en cardiac output.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend:

- Hypoventilatie.

- Atelectase als gevolg van verlaagde stikstofdruk.
Beademing met 100% zuurstof gedurende meer dan 24 uur kan leiden tot verandering in de cellen van het alveolaire ephithelium, verdikking van secretie, afnemen van de ciliaire beweging, atelectase en als gevolg daarvan CO₂ retentie.

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.

Pediatische populatie.

Bij pasgeborenen en premature baby's kan langdurige toediening van zuurstof leiden tot retrodentale fibroplasie (zie ook rubriek 4.4). Verder bestaat er risico op pulmonaire bloedingen, lokale atelectase, de vorming van hyaliene membranen, 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

Niet bekend:

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend:

- Middenoor barotrauma.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend:

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

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend:

- Myalgie.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Beademing met 100% zuurstof leidt al na 6 tot 8 uur tot een vermindering van het transport van tracheaal slijm. Irritatie van de luchtwegen en benauwdheid op de borst zijn al waargenomen na 12 uur toedienen, en toegenomen doorlaatbaarheid en ontsteking van de alveole na 17 uur.

Een continu blootstelling aan 100% zuurstof gedurende 18 tot 24 uur leidt tot een verstoorde longfunctie. Het oppervlakte waarop capillaire gasuitwisseling kan plaatsvinden wordt verminderd door beschadiging van het endothelium en een ophoping van interstitiële en alveolaire vloeistof.

Voortdurende toediening van zuurstof in een concentratie van meer dan 40% is cytotoxisch vanwege de remming van oxidatieve enzymen en de vorming van hoog actieve radicalen.

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.

Maatregelen in geval van overdosering.

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 groep: Medicinale 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 alveole 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- 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 wordt opgenomen, en via de longen worden uitgedemd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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: 21 ml per 100 ml bloed) met de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Slechts een zeer klein gedeelte is vrij (opgelost in het plasma: 0,3 ml per 100 ml bloed).

Zuurstof is een essentiële component in het intermediaire metabolisme van de cel voor de vorming van energie – de aërobe ATP-productie in de mitochondriën. 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.

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 farmacodynamiek en toxiciteit na herhaalde toediening zijn geen andere risico's bekend dan die reeds beschreven in de overige rubrieken.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen aanwezig.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er moet rekening worden gehouden met de oxiderende eigenschappen van zuurstof wanneer zuurstof in een aerosol therapie gebruikt wordt. In dat geval (b.v. in aanwezigheid van een oxiderende component) moet ook de stabiliteit van de producten worden gecontroleerd (controleer overeenstemming met de gebruiksinstructies van de fabrikant van de voornoemde aerosol therapie).

6.3 Houdbaarheid

6 maanden.

De houdbaarheid is beperkt vanwege technische redenen en is afhankelijk van de grootte en het type vat waarin de zuurstof is opgeslagen. De kwaliteit is gewaarborgd gedurende de opslagperiode van één vulling van het vat.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 50 °C.

Houd de vaten goed gesloten om ze tegen vocht te beschermen.

Het vat moet in een goed geventileerde ruimte worden bewaard.

Zorg dat er geen sterk brandbare producten in de nabijheid van het vat worden bewaard.

Het vat mag niet worden opgeslagen in de nabijheid van warmtebronnen en niet blootgesteld worden aan extreme hitte.

Rook niet in de nabijheid van het vat.

Het transport moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de internationale voorschriften voor het transport van gevaarlijke stoffen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

LOXMED Respadur NL is beschikbaar in mobiele cryogene vaten en vaste cryogene vaten. Dit zijn mobiele of vaste thermisch geïsoleerde vaten ontworpen om de inhoud in een vloeibare toestand te houden.

LOXMED Respadur NL wordt geleverd als een vloeistof met een zeer lage temperatuur (ongeveer -183 °C).

LOXMED Respadur NL wordt geleverd in de volgende verpakkingsgrootte:

Mobiele cryogene vaten:

Nominale capaciteit in liters (1 bar / -183 °C) Overeenkomend met een nominaal volume van 175 liter tot 600 liter		Extraheerbare hoeveelheid gasvormige zuurstof in m ³ (1 bar / 15 °C) (vulniveau 95%)	
Van	Tot	Van ca.	Tot ca.
175	180	142	146
180	230	146	187
230	450	187	365
450	666	365	540

Vaste cryogene vaten:

Nominale capaciteit in liters (1 bar / -183 °C) Overeenkomend met een nominaal volume van 1.000 liter tot 78.000 liter		Extraheerbare hoeveelheid gasvormige zuurstof in m ³ (1 bar / 15 °C) (vulniveau 95%)	
Van	Tot	Van ca.	Tot ca.
989	1500	802	1217
1500	2000	1217	1623
2000	3000	1623	2434
3000	5000	2434	4057
5000	6000	4057	4868
6000	7000	4868	5679
7000	8000	5679	6490
8000	9000	6490	7302
9000	10000	7302	8113
10000	12000	8113	9736
12000	20000	9736	16226
20000	30000	16226	24339
30000	41000	24339	33263
41000	50000	33263	40565
50000	60000	40565	48678
60000	78000	48678	63281

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Speciale voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van cryogene zuurstof. Alleen gekwalificeerd personeel mag toegang hebben tot de container/verdamper faciliteiten zoals genoemd bij de relevante veiligheidseisen voor het omgaan met cryogene zuurstof.

Zuurstof bevordert de ontbranding sterk, daarom mogen er in de omgeving van de vaten met cryogene zuurstof geen ontvlambare stoffen aanwezig zijn. Wanneer kleding verrijkt is met zuurstof neemt het risico op ongelukken toe. Ophoping van zuurstof in afgesloten ruimten verhoogd de kans op brand. Roken en open vuur zijn verboden, mogelijke ontstekingsbronnen moeten verwijderd worden. De ruimte moet goed worden geventileerd.

Cryogene zuurstof kan bij contact brandwonden veroorzaken wanneer het op onjuiste wijze uit de vaten wordt gehaald, vooral de ogen zijn kwetsbaar en kunnen door spatten schade oplopen. Draag daarom altijd beschermende kleding (handschoenen, veiligheidsbril, losse kleding en een broek tot over de schoenen).

Spoel met onmiddellijk veel koud water en leg koude kompressen aan als de huid of de ogen in contact gekomen zijn met cryogene zuurstof.

Als cryogene zuurstof uit een cryogeen vat wordt gehaald moet men er zeker van zijn dat de cryogene zuurstof niet in contact komt met materialen die niet bestand zijn tegen vloeibare zuurstof (zoals rubberen slangen en stalen pijpen). Bij het overbrengen van cryogene zuurstof in kleinere cryo-containers moeten de instructies van de fabrikant van die containers strikt worden gevolgd. Gebruik alleen vaten en apparatuur die zijn goedgekeurd voor gebruik met cryogene zuurstof. Alle vaten, instrumenten en hulpmiddelen die in contact komen met zuurstof moeten vrij zijn van olie en vet.

Het moet worden voorkomen dat er terugslag naar het cryogene vat plaatsvindt. Ook moet worden voorkomen dat er water of vocht in het vat komt.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Westfalen AG
Industrieweg 43
48155 Münster
Duitsland
Tel.: +49 (0) 251 695-0
Fax: +49 (0) 251 695-194
E-Mail: info@westfalen.com

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

RVG 109331

9 DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juli 2011
Datum van laatste verlenging: 15 oktober 2015

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.8 en 7: 13 december 2018