

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZUURSTOF MEDICINAAL VLOEIBAAR SOL, 100% v/v medicinaal gas, cryogeen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof (O₂) 100 % v/v
(-183 °C)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, cryogeen

Zuurstof is een kleurloos, reukloos en smaakloos gas.

In vloeibare toestand heeft het een blauwe kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zuurstof Medicinaal Vloeibaar SOL 100 % medicinaal gas, cryogeen is in een fysische vorm die niet is bedoeld voor gebruik. Medicinaal gas wordt na gasificatie gebruikt voor normobare en hyperbare zuurstoftherapie.

Normobare zuurstoftherapie

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

Hyperbare zuurstoftherapie

- Behandeling van ernstige koolmonoxidevergiftiging. (In geval van koolmonoxidevergiftiging wordt hyperbare zuurstoftherapie als essentieel beschouwd voor patiënten die het bewustzijn hebben verloren, die neurologische symptomen, cardiovasculaire disfunctie of ernstige acidose vertonen of die zwanger zijn (al deze indicaties ongeacht het COHb-gehalte)).
- Behandeling van decompressieziekte of van lucht-/gasembolie met een andere oorzaak.
- Als ondersteunende behandeling bij osteoradionecrose.
- Als ondersteunende behandeling bij clostridiale myonecrose (gasgangreen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Hypoxemie betreft een toestand waarbij de arteriële partiële zuurstofdruk (PaO₂) lager is dan 10 kPa (< 70 mm Hg). Een zuurstofdrukniveau van 8 kPa (55/60 mm Hg) zal tot respiratoire insufficiëntie leiden.

Hypoxemie wordt behandeld door de inademingslucht 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 alle gevallen heeft de zuurstoftherapie tot doel een PaO₂ te handhaven van > 60 mmHg (7,96 kPa) of een zuurstofsaturatie van ≥ 90% in het arteriële bloed.

Als zuurstof verdund in een ander gas wordt toegediend, moet de zuurstofconcentratie in de ingeademde lucht (FiO₂) ten minste 21% bedragen.

Zuurstoftherapie onder 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 hoger blijven dan 8,0 kPa (of 60 mmHg) en de zuurstofsaturatie van hemoglobine moet > 90% bedragen. Regelmatige controle van de arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO₂)) en klinische beoordeling zijn noodzakelijk. Het doel is altijd de laagst mogelijk effectieve zuurstofconcentratie in de inademingslucht voor de individuele patiënt te gebruiken; dit is de laagste dosis die nodig is om een druk van 8 kPa (60 mmHg)/saturatie > 90% te handhaven. Hogere concentraties moeten zo kort mogelijk worden toegediend in combinatie met nauwlettende controle van de bloedgaswaarden. Zuurstof kan in de volgende concentraties voor de genoemde duur veilig worden toegediend:

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%.

Deze richtlijnen zijn niet van toepassing op pasgeborenen omdat retrodentale fibroplasie bij een veel lagere FiO₂ optreedt. Er moet worden gezocht naar de laagste nog werkzame concentratie om een voor pasgeborenen geschikte oxygenatie te bewerkstelligen.

- **Zelfstandig ademde patiënten:**

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

De behandeling met een hoge zuurstofconcentratie (> 60%) is geïndiceerd voor korte periodes in geval van ernstige astmatische crisis, pulmonale trombo-embolie, pneumonie en fibroserende alveolitis, etc. Een lage zuurstofconcentratie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie als gevolg van chronische obstructieve sensatie van de luchtwegen of andere oorzaken. De zuurstofconcentratie mag niet hoger zijn dan 28%, voor sommige patiënten kan 24% al te hoog zijn.

Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot 100%) is mogelijk, hoewel het bij gebruik van de meeste toedieningshulpmiddelen zeer 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 debiet tussen 1 en 10 liter gas per minuut.

- **Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie:**

Zuurstof moet worden toegediend met een debiet van 0,5 tot 2 liter/minuut en het debiet moet op basis van de bloedgaswaarden worden bijgesteld. De effectieve zuurstofconcentratie wordt onder de 28% gehouden en soms zelfs onder de 24% bij patiënten met een ademhalingsstoornis waarbij de ademhaling wordt geprikkeld door hypoxie.

- **Chronische ademhalingsinsufficiëntie veroorzaakt door chronisch obstructieve longziekte (COPD) of andere aandoeningen:**

De behandeling wordt aangepast aan de hand van de bloedgaswaarden. De arteriële partiële zuurstofdruk (PaO₂) moet > 60 mmHg (7,96 kPa) zijn en de zuurstofsaturatie in het arteriële bloed ≥ 90%.

De meest gebruikte toedieningssnelheid is 1 tot 3 liter/minuut gedurende 15 tot 24 uur/dag, ook tijdens de REM-slaap (de meest hypoxemiegevoelige periode van de dag). Tijdens een stabiele periode van de ziekte moeten de CO₂-concentraties twee keer per 3 tot 4 weken of drie keer per maand worden gecontroleerd, omdat de CO₂-concentraties tijdens zuurstoftoediening kunnen stijgen (hypercapnie).

- **Patiënten met acute ademhalingsinsufficiëntie:**

De zuurstof moet worden toegediend met een debiet van 0,5 tot 15 liter/minuut en het debiet moet op basis van de bloedgaswaarden worden aangepast. In noodsituaties zijn bij patiënten met ernstige ademhalingsmoeilijkheden aanzienlijk hogere doses (tot 60 liter/minuut) nodig.

- Patiënten die worden beademd:

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

- *Pediatrische patiënten:*

Pasgeborenen:

Bij pasgeborenen kan in uitzonderlijke gevallen tot 100% zuurstof worden toegediend, maar tijdens de behandeling moet de zuigeling nauwlettend worden gecontroleerd. Er moet worden gezocht naar de laagste nog werkzame concentratie om een adequate oxygenatie te bewerkstelligen. Als regel moeten zuurstofconcentraties in de inademingslucht van meer dan 40% worden vermeden, vanwege het risico op oogbeschadiging (retinopathie) of longcollaps. De zuurstofdruk in het arteriële bloed dient nauwlettend te worden gecontroleerd en lager dan 13,3 kPa (100 mmHg) te worden gehouden. Schommelingen in de zuurstofverzadiging dienen te worden vermeden. Door grote schommelingen in de oxygenatie te voorkomen kan het risico op oogbeschadiging worden gereduceerd. (Zie ook rubriek 4.4.)

- Clusterhoofdpijn:

Bij clusterhoofdpijn wordt 100% zuurstof toegediend met een debiet van 7 liter/ minuut gedurende 15 minuten via een nauwsluitend gezichtsmasker. De behandeling moet worden gestart bij aanvang van een crisis.

Hyperbare zuurstoftherapie:

De 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 beschikbare 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 2 en 3 atmosfeer). Hyperbare zuurstof wordt in een speciale drukkamer toegediend. Zuurstoftherapie onder hoge druk kan ook worden toegediend met behulp van een nauwsluitend gezichtsmasker 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 twee tot drie keer per dag worden herhaald.

- Koolmonoxidevergiftiging:

Na koolmonoxidevergiftiging moet zo snel mogelijk zuurstof in hoge concentraties (100%) worden gegeven totdat de carboxyhemoglobineconcentratie is gedaald tot onder het gevaarlijke niveau (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. Tussen opeenvolgende behandelingen met hyperbare zuurstof mag geen normobare zuurstoftherapie worden toegepast omdat dit kan bijdragen tot toxiciteit. Hyperbare zuurstoftherapie lijkt ook zinvol bij de uitgestelde behandeling van CO-vergiftiging middels diverse behandelingen met zuurstof in lage doses.

- Patiënten met decompressieziekte:

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

- Patiënten met luchtembolie:

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

- Patiënten met osteoradionecrose:

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

- Patiënten met clostridiale myonecrose:

Er wordt aangeraden in de eerste 24 uur een behandeling van 90 minuten bij 3,0 atmosfeer te geven, gevolgd door tweemaaldaagse behandelingen gedurende 4 tot 5 dagen tot klinische verbetering optreedt.

Wijze van toediening

Normobare zuurstoftherapie

Zuurstof wordt via de inademenslucht toegediend, bij voorkeur met behulp van speciale apparatuur (bijvoorbeeld neuskatheter of gezichtsmasker). Met deze apparatuur wordt de zuurstof toegediend met de inademenslucht. Bij uitademing verlaat het gas met eventuele overtollige zuurstof de patiënt en vermengt het zich met de omgevingslucht ('non-rebreathing'-systeem). Tijdens anesthesie worden vaak speciale systemen gebruikt met een teruginademings- of kringloopsysteem waarbij de uitgeademde lucht opnieuw wordt ingeademd ('rebreathing'-systeem).

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

Zuurstof kan tevens direct in het bloed worden gebracht met behulp van een zogenaamde oxygenator. Het gebruik van extracorporale gaswisselaars maakt oxygenatie en decarboxylatie mogelijk zonder de schadelijke effecten waarmee agressieve beademingsstrategieën gepaard gaan. De oxygenator, die als een kunstmatige long fungeert, biedt een verbeterd zuurstoftransport en daardoor blijven de bloedgaswaarden binnen de klinisch aanvaardbare grenzen. Nadat de longfunctie zich heeft hersteld, wordt de extracorporale bloed- en gasstroom verminderd en uiteindelijk stopgezet. Dit gebeurt bijvoorbeeld bij hartchirurgie met behulp van een cardiopulmonaal bypasssysteem en in andere omstandigheden waarbij extracorporale circulatie nodig is, zoals acute ademhalingsinsufficiëntie.

Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie wordt toegepast in een speciaal geconstrueerde drukkamer die is ontworpen voor hyperbare zuurstofbehandeling en waarin de druk kan worden verhoogd tot drie keer de atmosferische druk. Hyperbare zuurstoftherapie kan ook worden toegediend via een nauwsluitend gezichtsmasker met een kap over het hoofd of via een tracheabuis.

4.3 Contra-indicaties

Normobare zuurstoftherapie

Er zijn geen absolute contra-indicaties.

Hyperbare zuurstoftherapie

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met respiratoir falen die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling, zouden lage concentraties zuurstof gebruikt moeten worden. In dergelijke gevallen moet de behandeling nauwkeurig worden gecontroleerd door middel van meting van de arteriële zuurstofdruk (PaO_2) of door pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO_2)) en door middel van klinische beoordeling.

Hoge zuurstofconcentraties moeten worden toegediend gedurende de kortst mogelijke tijd die noodzakelijk is voor het bereiken van het gewenste resultaat, en moeten worden gemonitord door herhaalde metingen van de arteriële gasdruk (PaO₂) of van de perifere zuurstofsaturatie van hemoglobine (SpO₂) en door middel van klinische beoordeling.

Patiënten met risico op hypercapnisch respiratoir falen

Bijzondere voorzorg is geboden bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor kooldioxide in arterieel bloed of met risico op hypercapnisch respiratoir falen (“hypoxische prikkel”) (bijvoorbeeld patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD)), cystische fibrose, morbide obesitas, borstwandmisvormingen, neuromusculaire aandoeningen, overdosis geneesmiddelen die de ademhaling onderdrukken, en bij patiënten met een medicatiegeïnduceerd respiratoir falen (opioïden, barbituraten), omdat de zuurstoftoediening bij deze patiënten het respiratoir falen door hypercapnie verder kan verergeren als gevolg van hoge concentraties van kooldioxide in het bloed, die de effecten van zuurstof op receptoren neutraliseren. Aanvullende zuurstoftoediening kan respiratoire depressie veroorzaken en een verhoging van PaCO₂ en daaruit voortvloeiende symptomatische respiratoire acidose (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten moet de zuurstoftherapie zorgvuldig getitreerd worden. De streefwaarde voor de zuurstofsaturatie kan lager zijn dan bij andere patiënten, en de zuurstof moet met een lager debiet worden toegediend.

Speciale voorzorg bij patiënten met longschade door bleomycine

De pulmonale toxiciteit van zuurstoftherapie in hoge dosis kan longschade verergeren, ook indien toegediend diverse jaren na de oorspronkelijke longschade door bleomycine, en de streefwaarde voor zuurstofsaturatie kan mogelijk lager zijn dan bij andere patiënten (zie rubriek 4.5).

Pediatrische patiënten

Vanwege de hogere gevoeligheid van pasgeborenen voor aanvullende zuurstoftoediening, moet de laagst effectieve zuurstofconcentratie worden bepaald voor het bereiken van een voor pasgeborenen geschikte oxygenatie (zie rubriek 4.2). Bij te vroeg geboren en pasgeborenen kan een verhoging van PaO₂ leiden tot prematurenretinopathie (zie rubriek 4.8). Aanbevolen wordt om de reanimatie van voldragen of bijna-voldragen pasgeborenen te starten met lucht in plaats van 100% zuurstof. Voor te vroeg geboren zijn de optimale zuurstofconcentratie en de doelwaarde voor zuurstof niet exact bekend. Eventuele aanvullende zuurstoftoediening moet nauwlettend worden gemonitord en geleid worden door pulsoximetrie.

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT)

Hyperbare zuurstoftherapie mag alleen worden toegediend door gekwalificeerde medewerkers en in gespecialiseerde centra waar men bekend is met en uitgerust is om gepaste voorzorgsmaatregelen voor hyperbare toepassing te garanderen.

Compressie en decompressie dienen zorgvuldig gefaseerd plaats te vinden om het risico op door druk geïnduceerd letsel (barotrauma) te voorkomen.

Tijdens de sessie in de HBOT-drukcabine kunnen opsluitingsangst en claustrofobie optreden. De baten-risicoverhouding van HBOT moet bij patiënten met claustrofobie, hevige angst en psychose grondig beoordeeld worden.

Diabetespatiënten

HBOT kan interfereren met het glucosemetabolisme. De vaatvernauwende effecten van hyperbare therapie kunnen ook de subcutane absorptie van insuline nadelig beïnvloeden, waardoor hypoglykemie wordt veroorzaakt bij de patiënt. Er is melding gemaakt van daling van de bloedglucose tijdens HBOT-sessies. Daarom kan het verkieslijk zijn om bij diabetespatiënten de bloedglucose voorafgaand aan de HBOT-sessie te monitoren.

Ademhalingsstoornissen

Vanwege de decompressie aan het einde van de hyperbare sessie neemt het gasvolume toe, terwijl de druk in de druccabine afneemt, wat mogelijk kan leiden tot gedeeltelijke pneumothorax of verergering

van een onderliggende pneumothorax. Bij patiënten met een ongedraineerde pneumothorax zou de decompressie kunnen leiden tot de ontwikkeling van een spanningspneumothorax.

In gevallen van pneumothorax moeten de pleuraholten voorafgaand aan de sessie gedraineerd worden en kan het noodzakelijk zijn om de drainageprocedure tijdens de HBOT-sessie voort te zetten (zie rubriek 4.3).

Bovendien moet, gezien het risico op het uitzetten van gas tijdens de decompressiefase van HBOT, de baten-risicoverhouding van HBOT grondig beoordeeld worden voor patiënten met onvoldoende gecontroleerde astma, longemfyseem, chronische obstructieve longziekte (COPD) en/of recente thoraxchirurgie.

Hart- en vaatziekten

De baten-risicoverhouding van HBOT moet bij patiënten met hart- en vaatziekten grondig beoordeeld worden. Bij patiënten met een acuut coronair syndroom of een acuut myocardinfarct, die ook HBOT behoeven, zoals in geval van CO-intoxicatie, moet HBOT zeer voorzichtig gebruikt worden in verband met het vaatvernauwende potentieel van hyperoxie in de coronaire circulatie.

Arteriële hypertensie

HBOT kan een toename veroorzaken van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Dit geldt voor zowel hypertensieve als niet-hypertensieve patiënten. Over het algemeen zijn de gevolgen voor de bloeddruk matig. Hoe dan ook moet bij hyperbare therapie voor patiënten die lijden aan arteriële hypertensie zorg worden gedragen, in het bijzonder in geval van gebruikers van calciumkanaalblockers en bètablockers.

Glaucoom, netvliesloslating, ook na chirurgische behandeling

De retinale functie is zeer gevoelig voor schommelingen van de zuurstofconcentratie in hemoglobine. Diverse bijkomende factoren, zoals een verhoogde productie van ROS (reactieve zuurstofsoorten) en onbalans tussen de pro-oxidatieve en antioxidatieve vermogens, zijn geopperd als de cruciale factoren voor vroegtijdige netvliesbeschadiging, samen met de verminderde oculaire perfusiedruk in de bloedvaten. Lokale en tijdelijk beperkte verstoring van de perfusie zijn geopperd als een potentiële bron van problemen bij patiënten met glaucoom. De baten-risicoverhouding van HBOT moet bij patiënten met glaucoom of netvliesloslating, ook na chirurgische behandeling, grondig beoordeeld worden.

Keel-, neus- en oorziekten

In verband met de compressie/decompressie van HBOT is voorzichtigheid en een grondige beoordeling van de baten-risicoverhouding van HBOT geboden bij patiënten met sinusitis, oorontsteking, chronische rinitis, laryngocele, problemen van het mastoïd, vestibulair syndroom, gehoorverlies en recente chirurgie van het middenoor.

In verband met door HBOT geïnduceerde hyperoxie, moet de baten-risicoverhouding van HBOT grondig beoordeeld worden bij patiënten met:

- Een voorgeschiedenis van toevallen, epilepsie
- Onbehandelde hoge koorts

Risico op brand:

Zuurstof is een oxiderend product dat verbranding bevordert. Bij toepassing van zuurstof dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op brand.

- Risico op brand in de woonomgeving: Patiënten en zorgverleners moeten ook gewaarschuwd worden inzake het risico op brand in aanwezigheid van andere ontstekingsbronnen (roken, vlammen, vonken, koken, ovens, enz.) en/of sterk brandbare stoffen, vooral vette substanties (oliën, vet, crèmes, zalven, smeermiddelen, enz.). Tijdens het gebruik van zuurstof mogen op de handen en het gezicht, of in de neus, alleen producten op waterbasis gebruikt worden.
- Risico op brand in de medische omgeving: dit risico is verhoogd bij procedures waarbij diathermie, defibrillatie en/of elektroconversie wordt toegepast.

- Branden kunnen optreden bij het openen van afsluiters (wrijvingswarmte).

Er hebben zich thermische brandwonden voorgedaan in verband met onopzettelijke branden in aanwezigheid van zuurstof.

Omgaan met de cilinders:

Zorgverleners en alle personen die omgaan met cilinders met medische zuurstof, moeten gewaarschuwd worden dat er voorzichtig moet worden omgegaan met de cilinders om beschadiging van de apparatuur, met name de afsluiters, te voorkomen. Beschadiging van de apparatuur kan mogelijk verstopping van de afvoeropening veroorzaken en/of de weergave van onjuiste informatie op de manometer met betrekking tot de resterende zuurstofinhoud en het zuurstofdebiet, wat tot een onvoldoende of ontbrekende zuurstoftoediening kan leiden.

Bevriezingsverschijnselen gerelateerd aan direct contact met vloeibaar zuurstof:

Zuurstof wordt vloeibaar bij een temperatuur van ongeveer 183°C. Bij zulke lage temperature kan het contact van vloeibaar zuurstof met huid of slijmvliezen bevriezingsverschijnselen veroorzaken. Er moeten daarom speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij het omgaan met cryogene cilinders: er moet gepaste beschermende kleding worden gedragen (handschoenen, bril, losse kleding en broeken om de schoenen te bedekken). Als vloeibaar zuurstof in contact komt met de huid of ogen, moeten de aangetaste gebieden worden gewassen met overvloedige hoeveelheden water of moet er een koud kompres worden aangebracht; als er zulke verwondingen voorkomen moet er direct medische hulp worden gezocht.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De inhalatie van zuurstof met een hoge concentratie kan leiden tot verergering van de pulmonale toxiciteit die gerelateerd is aan geneesmiddelen zoals bleomycine (ook als de zuurstof diverse jaren na de oorspronkelijke longschade door bleomycine wordt toegediend), amiodaron, nitrofurantoïne en met intoxicatie door paraquat.

Tenzij de patiënt hypoxemisch is, moet aanvullende zuurstoftoediening vermeden worden.

Respiratoire depressie als gevolg van alcohol kan door zuurstof verergeren.

In aanwezigheid van zuurstof oxideert stikstofmonoxide snel, waarbij sterker oxiderende nitroderivaten worden gevormd die irriterend zijn voor het bronchiolaire epitheel en het alveolocapillaire membraan. Stikstofdioxide (NO₂) is de belangrijkste verbinding die gevormd wordt. De oxidatiesnelheid is evenredig aan de oorspronkelijke concentraties van stikstofoxide en zuurstof in de ingeademde lucht en de contactduur tussen NO en O₂.

Er bestaat een risico op brand in aanwezigheid van andere ontstekingsbronnen (roken, vlammen, vonken, ovens, enz.) en/of sterk brandbare stoffen (oliën, vet, crèmes, smeermiddelen, enz.) (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van zuurstof bij hoge druk en hoge concentratieniveaus (zie rubriek 5.3).

De klinische relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Normobare zuurstoftherapie

Normobare zuurstof (druk lager dan 0,6 atmosfeer) kan tijdens de zwangerschap, indien nodig en bijvoorbeeld in geval van vitale indicaties, alleen worden toegediend bij vrouwen die in kritieke toestand verkeren of met hypoxemie.

Hyperbare zuurstoftherapie

De omvang van de aantoonbare ervaring met gebruik van HBOT bij zwangere vrouwen is beperkt,

maar heeft een voordeel van HBOT aangetoond voor de foetus in geval van CO-intoxicatie bij zwangere vrouwen. In andere situaties moet HBOT tijdens de zwangerschap met voorzichtigheid worden toegepast, omdat de gevolgen voor de foetus van een potentiële toename van oxidatieve stress door een teveel aan zuurstof onbekend zijn. Het gebruik van HBOT tijdens de zwangerschap moet dus voor elke afzonderlijke patiënt beoordeeld worden, maar is toegestaan in geval van vitale indicaties.

Borstvoeding

Medicinale zuurstof kan tijdens het geven van borstvoeding zonder risico's voor de zuigeling worden toegediend.

Vruchtbaarheid

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

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

Normobare zuurstoftherapie

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

Hyperbare zuurstoftherapie

Na HBOT zijn zicht- en gehoorproblemen gemeld die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten geen voertuigen besturen of machines bedienen tot alle negatieve effecten op de aandacht en de alertheid zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Verschillende weefsels vertonen een verschillende gevoeligheid voor hyperoxie, waarbij de longen, de hersenen en de ogen het meest gevoelig zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Respiratoire bijwerkingen

- Bij omgevingsdruk kunnen de eerste tekenen (tracheobronchitis, substernale pijn en droge hoest) optreden na 4 uur blootstelling aan 95% zuurstof. Een verminderde geforceerde vitale capaciteit kan optreden binnen 8-12 uur blootstelling aan 100% zuurstof, maar ernstig letsel vereist een veel langere blootstelling. Na 18 uur blootstelling aan 100% zuurstof kan interstitieel oedeem worden vastgesteld, wat kan leiden tot longfibrose. Bij HBOT gemelde respiratoire effecten zijn over het algemeen vergelijkbaar met de effecten die optreden tijdens normobare zuurstofbehandeling, maar de tijd tot het optreden van de symptomen is korter.
- Bij hoge zuurstofconcentratie in de/het inademingslucht/-gas wordt de concentratie/druk van stikstof verminderd. Ten gevolge hiervan daalt de stikstofconcentratie in de weefsels en longen (alveoli). Als de opname van zuurstof uit de alveoli naar het bloed sneller is dan wordt aangevoerd met de inspiratoire gasfractie, kan een alveolaire collaps optreden (ontwikkeling van atelectase). De ontwikkeling van atelectatische gebieden van de longen leidt tot een risico op verminderde arteriële zuurstofsaturatie van het bloed, ondanks goede perfusie, als gevolg van het ontbreken van gasuitwisseling in de atelectatische gebieden van de longen. De verhouding ventilatie/perfusie verslechtert en veroorzaakt intrapulmonale shunts.

Er kan een verandering optreden in de wijze van ventilatieregeling bij patiënten met langdurige ziekten verbonden met chronische hypoxie en hypercapnie. Onder deze omstandigheden kan de toediening van te hoge concentraties zuurstof respiratoire depressie veroorzaken, met dientengevolge verergerde hypercapnie, respiratoire acidose en, tenslotte, ademhalingsstilstand (zie rubriek 4.4). De

toediening van zuurstof bij patiënten met medicatiegeïnduceerde respiratoire depressie (opioïden, barbituraten), of met COPD, zouden de ventilatie verder kunnen onderdrukken omdat hypercapnie, onder deze omstandigheden, niet in staat is om de centrale chemoreceptoren te stimuleren, terwijl hypoxie wel in staat blijft om perifere chemoreceptoren te stimuleren.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel kan zich voordoen in HBOT-omgevingen. Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel kan ontstaan wanneer patiënten 100% zuurstof inademen bij een druk hoger dan 2 ATA. Vroege manifestaties omvatten wazig zien, verminderd perifeer gezichtsveld, oorsuizen, ademhalingsstoornissen en gelokaliseerde spiertrekkingen, vooral van ogen, mond en voorhoofd. Voortzetting van de blootstelling kan leiden tot duizeligheid en misselijkheid, gevolgd door veranderd gedrag (angst, verwarring, prikkelbaarheid) en ten slotte gegeneraliseerde convulsies. De hyperoxie-geïnduceerde afscheidingen worden verondersteld reversibel te zijn, geen resterende neurologische schade te veroorzaken en te verdwijnen na de vermindering van de ingeademde partiële zuurstofdruk.

Bijwerkingen betreffende de HBOT-procedure

- Ongewenste effecten van HBOT zijn barotrauma's of de gevolgen van meervoudige en snelle compressies/decompressies. De meeste ervan zijn niet specifiek voor het gebruik van zuurstof en kunnen bij hyperbare omgevingslucht optreden bij zowel de met zuurstof behandelde patiënten als de ondersteunende zorgverleners. Deze effecten zijn barotrauma's van oor, bijholten en keel, pulmonale barotrauma's, andere barotrauma's (tanden, enz.).
- Als gevolg van de relatief kleine afmetingen van enkele hyperbare kamers, kunnen patiënten opsluitingsangst ontwikkelen die niet door een direct effect van zuurstof wordt veroorzaakt.

Toxiciteit van het oog

In geval van meerdere hyperbare behandelingen is progressieve bijziendheid gemeld. Het mechanisme blijft onduidelijk, maar er werd een verhoogde brekingsindex van de lens gesuggereerd. De meeste gevallen waren spontaan omkeerbaar. Het risico op onomkeerbaarheid neemt echter na meer dan 100 behandelingen toe. Na het onderbreken van HBOT was het herstel van de bijziendheid meestal snel voor de eerste paar weken, om vervolgens langzamer door te gaan voor perioden variërend van enkele weken tot zo lang als een jaar.

De drempelwaarde voor het aantal HBOT-sessies, periodes of duur kan niet geschat worden. Deze varieerde tussen 8 en meer dan 150 sessies.

Prematurenretinopathie: zie hieronder.

Pediatrische patiënten

Bij te vroeg geboren en onderworpen aan hoge zuurstofconcentraties kan prematurenretinopathie (retrolentale fibroplasie) optreden.

De bijwerkingen van de onderstaande tabellen worden gepresenteerd volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en frequenties.

De frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Bijwerkingen met betrekking tot normobare zuurstofbehandeling

	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)	Zeer zelden ($< 1/10.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ademhalingsstels			<u>Atelectase</u>			Pulmonale toxiciteit:

el-, borstkas- en mediastinumaandoeningen						<ul style="list-style-type: none"> - Tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest) - Interstitieel oedeem - Longfibrose <p>Verergering van hypercapnie bij patiënten met chronische hypercapnie behandeld met extreem hoge FiO₂</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypoventilatie • Respiratoire acidose • Ademhalingsinsufficiëntie
Oogaandoeningen	Prematuren retinopathie					
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen						Droge slijmvliezen, lokale irritatie en ontsteking van het slijmvlies

Bijwerkingen met betrekking tot hyperbare zuurstofbehandeling

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 to < 1/10)	Soms (≥1/1.000 to <1/100)	Zelden (≥1/10.000 to <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Dyspneu		Ademhalingsstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen		Epileptische aanvallen				
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen						Gelocaliseerde spiertrekkingen
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen	Oorpijn		Geperforeerd trommelvlies			Duizeligheid, verminderd gehoor, acute sereuze middenoorontsteking, oorsuizen
Maagdarmsstelselaandoeningen						Misselijkheid
Psychische stoornissen						Afwijkend gedrag
Oogaandoeningen	Progressieve bijziendheid					Verminderd perifeer gezichtsveld, wazig

						zien, cataract
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Barotrauma (neusbijholten, oor, longen, tanden, enz.)					
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hypoglykemie bij patiënten met diabetes		

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

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

De symptomen van zuurstofvergiftiging zijn die van hyperoxie.

De symptomen van pulmonale toxiciteit omvatten tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest), interstitieel oedeem en longfibrose.

De symptomen van toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel bij HBOT omvatten oorsuizen, gezichts- en gehoorproblemen en gelokaliseerde spiertrekkingen, vooral van ogen, mond en voorhoofd. Langdurige blootstelling kan leiden tot duizeligheid en misselijkheid, gevolgd door veranderingen in gedrag en persoonlijkheid (angst, verwarring, prikkelbaarheid) en verlies van het bewustzijn en uiteindelijk tot generaliseerde convulsies.

Oculaire toxiciteit bij HBOT omvat wazig zien en verminderd perifeer gezichtsveld.

Pediatrische patiënten

Toxiciteit bij pasgeborenen: bij te vroeg geboren en blootgesteld aan hoge zuurstofconcentratie kan prematurenretinopathie (retrolentale fibroplasie) optreden.

Patiënten met risico op hypercapnische ademhalingsinsufficiëntie

Aanvullende zuurstoftoediening kan respiratoire depressie veroorzaken en een verhoging van PaCO₂ met daaruit voortvloeiende symptomatische respiratoire acidose.

Bij aan hyperoxie gekoppelde zuurstofintoxicatie moet de zuurstoftherapie verminderd worden of, indien mogelijk, onderbroken worden en moet een symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Medische gassen, ATC-code: V03AN01

Zuurstof is van vitaal belang voor levende organismen en alle weefsels moeten continu van zuurstof worden voorzien om de energieproductie van de cellen in stand te houden. De zuurstof in de ingeademde lucht komt in de longen, diffundeert over de wanden van de alveoli en omringende bloedcapillairen en komt vervolgens in het bloed terecht (voornamelijk gebonden aan hemoglobine) dat het door het lichaam transporteert. Dit is een normaal fysiologisch proces, essentieel voor

overleving.

De toediening van extra zuurstof bij patiënten met 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 de niet aan hemoglobine gebonden fractie) sterk worden vergroot en daardoor neemt ook de hoeveelheid zuurstof toe die aan weefsels kan worden afgegeven. Bij de behandeling van gas-/luchtembolieën neemt door hyperbare oxygenatie onder hoge druk het volume van de gasbellen af. Hierdoor kan het gas effectiever vanuit de gasbel in het bloed worden opgenomen en vervolgens 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 van de hoeveelheid zuurstof in het bloed is vrij opgelost in het plasma.

Zuurstof is een essentiële component in het intermediaire metabolisme van de cel voor de energieproductie – de aerobe ATP-productie in de mitochondria. De in het lichaam opgenomen zuurstof wordt bijna volledig uitgeademd als kooldioxide dat in dit intermediaire mechanisme wordt gevormd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies leidde oxidatieve stress tot foetale dysmorfogenese, abortus en intra-uteriene groeibeperking. Een teveel aan zuurstof tijdens de zwangerschap kan afwijkingen in de ontwikkeling van de neurale buis veroorzaken. Langdurige behandeling met hyperbare zuurstof tijdens de dracht bij muizen, ratten, hamsters en konijnen was foetotoxisch en teratogeen. Andere dierstudies duiden erop dat lagere blootstelling aan hyperbare zuurstof geen nadelige effecten op de ontwikkeling heeft. Zuurstof vertoonde mutagene effecten in *in-vitro*-onderzoeken met zoogdiercellen. Hoewel de beschikbare gegevens niet duiden op een tumorbevorderend effect van hyperbare zuurstof, zijn er geen conventionele carcinogeniteitsstudies bekend. Wat betreft de farmacodynamie en toxiciteit na herhaalde toediening zijn er geen andere risico's bekend dan die welke reeds in andere rubrieken staan beschreven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Medicinale zuurstof bevordert sterk de verbranding en zorgt ervoor dat stoffen fel branden, ook sommige materialen die in lucht doorgaans niet branden. Medicinale zuurstof is in aanwezigheid van olie, vet, teerachtige stoffen en vele kunststoffen uiterst gevaarlijk vanwege het risico op spontane ontbranding als medicinale zuurstof in relatief hoge concentraties aanwezig is.

6.3 Houdbaarheid

Vloeibare medicinale zuurstof is houdbaar tot 6 maanden na de datum vermeld op het vat/de tank.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar het vat/de tank in een goed geventileerde ruimte bij een temperatuur van -20 °C tot +50 °C. Verwijderd houden van brandbare en ontlambare materialen en van warmtebronnen of open vuur. In geval van brandgevaar – naar een veilige plaats brengen. Niet roken in de buurt van het vat/de tank. Het transport dient plaats te vinden in overeenstemming met internationale voorschriften voor het transport van gevaarlijke stoffen. Elk contact met olie, vet of koolwaterstoffen vermijden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vloeibare medicinale zuurstof is verpakt in mobiele cryogene tanks en vaste cryogene vaten. Mobiele cryogene tanks bestaan uit een binnen- en buitentank van roestvrij staal. De kranen zijn van messing, roestvrij staal en/of brons en zijn speciaal ontworpen voor lage temperaturen. Deze tanks bevatten zuurstof in vloeibare vorm bij een zeer lage temperatuur. De inhoud van de tanks varieert van 9.000 tot 26.000 liter. Elke liter vloeibare zuurstof geeft 853 liter zuurstofgas bij 15 °C en 1 bar.

Tankinhoud in liter	Capaciteit voor vloeibare zuurstof in liter	Equivalente hoeveelheid gasvormige zuurstof in m ³ bij 15 °C en 1 atm
9.000	9.000	7.677
tot		
26.000	26.000	22.178

Niet alle genoemde tankgrootten worden in de handel gebracht.

Vaste cryogene vaten zijn speciale stalen tanks met een dubbele wand en daartussen een hoog vacuüm. De kranen zijn van messing, roestvrij staal en/of brons en zijn speciaal ontwikkeld voor lage temperaturen. Deze vaten bevatten zuurstof in vloeibare vorm bij een zeer lage temperatuur. De inhoud van de vaten varieert tot maximaal 50.000 liter. Elke liter vloeibare zuurstof geeft 853 liter zuurstofgas bij 15 °C en 1 bar.

Vatinhoud in liter	Capaciteit voor vloeibare zuurstof in liter	Equivalente hoeveelheid gasvormige zuurstof in m ³ bij 15 °C en 1 atm
Tot 50.000 liter	50.000 liter	42.650

Niet alle genoemde vatgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Mobiele cryogene tanks en vaste cryogene vaten.

Alleen de gasleverancier mag deze vaten hanteren.

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

SOL S.p.A.
Via Borgazzi 27
20900 Monza
Italië

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

RVG 110444

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 december 2011

Datum van laatste hernieuwing: 23 februari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8 en 4.9: 18 november 2019