

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zuurstof Messer 100% v/v, medicinaal gas, samengeperst

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof 100% (v/v)

(Onder een druk die afhankelijk is van de vulling van de cilinder, zie rubriek 6.5)

Voor de 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 (zuurstoftherapie bij normale druk)

- Behandeling of preventie van hypoxie en hypoxemie.
- Behandeling van clusterhoofdpijn.

##### Hyperbare zuurstoftherapie (zuurstoftherapie bij hoge druk)

- Behandeling van ernstige koolmonoxidevergiftiging ongeacht het COHb-gehalte in het bloed (vooral essentieel bij patiënten die na blootstelling aan koolmonoxide het bewustzijn zijn verloren, die neurologische symptomen, cardiovasculair falen of ernstige acidose hebben of zwanger zijn).
- 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

Zuurstof Messer medicinaal gas is bedoeld voor inhalatie of kunstmatige toediening via de longen na verdamping. Om irritatie van de slijmvliezen te voorkomen, moet de zuurstof worden bevochtigd en eventueel worden voorverwarmd.

De toediening van zuurstof vindt plaats op basis van een recept.

### Normobare zuurstoftherapie

Bij zelfstandig ademende patiënten kan zuurstof na verdamping worden toegediend via een neuskatheter of gezichtsmasker. Bij kunstmatig beademde patiënten kan zuurstof worden toegediend via een masker, larynxmasker of endotracheale tube.

De toediening van zuurstof moet voorzichtig gebeuren. De concentratie, stroomsnelheid en duur van de behandeling moeten individueel worden aangepast aan de oorzaak van de hypoxie (tekort aan gewone zuurstof) en de klinische toestand van de patiënt.

In alle gevallen is het doel van de zuurstoftherapie de handhaving van  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg (7,96 kPa) of een zuurstofsaturatie in het arteriële bloed van  $\geq 90\%$ .

Als zuurstof verdund met een ander gas wordt toegediend, moet de zuurstofconcentratie in de inademiingslucht ( $\text{FiO}_2$ ) ten minste 21% zijn.

Regelmatige controle van de arteriële zuurstofspanning ( $\text{PaO}_2$ ) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie ( $\text{SpO}_2$ )) en klinische tekens is noodzakelijk. Het doel is altijd om de laagst mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademiingslucht voor de individuele patiënt te gebruiken; dit is de laagste dosis om een druk van 8 kPa (60 mmHg) 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 aangegeven duur:

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

In concentraties hoger dan 40% is zuurstof na twee dagen potentieel toxisch.

De duur van de behandeling is voornamelijk afhankelijk van de individuele klinische toestand van de patiënt. Zodra een redelijk  $\text{PaO}_2$  is bereikt, moet de concentratie van de ingeademde zuurstof voortdurend worden verlaagd. In het algemeen moet de behandeling met hoge concentraties zuurstof in de inademiingslucht zo kort mogelijk zijn, ook bij kunstmatig beademde patiënten.

- **Zelfstandig ademende patiënten met hypoxemie**  
De effectieve zuurstofconcentratie is ten minste 24%. Normaal wordt een minimum van 30% zuurstof toegediend om therapeutische concentraties met een veiligheidsmarge te bereiken. Een lage zuurstofconcentratie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie als gevolg van een chronische obstructie van de luchtwegen of een andere oorzaak. De zuurstofconcentratie mag niet hoger zijn dan 28%, voor sommige patiënten kan zelfs 24% al excessief zijn.  
De behandeling met een hoge zuurstofconcentratie ( $> 60\%$ ) is geïndiceerd voor korte perioden in geval van ernstige astmacrisis, pulmonale trombo-embolie, pneumonie, alveolitis fibrose, etc. Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot 100%, bij kinderen meestal tot 80%) is mogelijk, hoewel het bij gebruik van de meeste toedieningshulpmiddelen erg moeilijk is om concentraties  $> 60\%$  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.
- **Hypoxemische patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie**  
De zuurstof moet worden toegediend met een stroomsnelheid van 0,5 tot 2 liter/minuut en de snelheid moet worden bijgesteld op basis van bloedgaswaarden. De effectieve zuurstofconcentratie wordt onder de 28% gehouden en soms zelfs onder de 24% bij patiënten met een respiratoire aandoening waarbij de ademhaling wordt gestimuleerd door hypoxie.

- Chronische respiratoire insufficiëntie veroorzaakt door chronische obstructieve longziekte (COPD).  
De behandeling wordt aangepast op basis van de bloedgaswaarden. De arteriële partiële zuurstofdruk (PaO<sub>2</sub>) moet >60 mmHg (7,96 kPa) zijn en de zuurstofsaturatie in het arteriële bloed ≥90%.  
De meest toegepaste toedieningssnelheid is 1 tot 3 liter/minuut gedurende 15 tot 24 uur/dag, ook tijdens de REM-slaap (de meest hypoxemiegevoelige periode van een etmaal). Tijdens een stabiele periode van de ziekte moeten de CO<sub>2</sub>-concentraties tweemaal per 3-4 weken of driemaal per maand worden gecontroleerd, omdat CO<sub>2</sub>-concentraties tijdens zuurstoftoediening kunnen stijgen (hypercapnie).
- Patiënten met acute respiratoire insufficiëntie  
De zuurstof moet met een snelheid van 0,5 tot 15 liter/minuut worden toegediend, waarbij de stroomsnelheid moet worden aangepast op basis van de bloedgaswaarden. In noodgevallen zijn bij patiënten met ernstige ademhalingsmoeilijkheden aanzienlijk hogere doses nodig (tot 60 liter/minuut).
- Kunstmatig beademde patiënten  
Als zuurstof met andere gassen wordt gemengd, moet de zuurstoffractie in het geïnhalerde gasmengsel (FiO<sub>2</sub>) op ten minste 21% worden gehouden. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhalerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%.
- Patiënten met clusterhoofdpijn  
Bij clusterhoofdpijn wordt 100% zuurstof toegediend met een stroomsnelheid van 7 liter/minuut gedurende 15 minuten via een gezichtsmasker. De behandeling dient te starten bij aanvang van een crisis.  
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid, werkzaamheid en verdraagbaarheid voor de toepassing van zuurstof bij clusterhoofdpijn bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij pasgeborenen kan in uitzonderlijke gevallen tot 100% zuurstof worden toegediend, maar de behandeling moet nauwlettend worden gecontroleerd. Als regel dienen zuurstofconcentraties in de inademingslucht boven 40% te worden vermeden, vanwege het risico op oogbeschadiging of longcollaps. De zuurstofdruk in arterieel bloed moet nauwlettend worden gecontroleerd en moet onder 13,3 kPa (100 mmHg) worden gehouden. Als bovendien grote variaties in de oxygenatie worden voorkomen, kan het risico van oogbeschadiging worden gereduceerd (zie ook rubriek 4.4).

#### 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 echter enkele aanbevelingen gebaseerd op de huidige kennis.

Hyperbare zuurstoftherapie wordt toegediend bij een druk van meer dan 1 atmosfeer (1,013 bar) tussen 1,4 en 3,0 atmosfeer (meestal tussen 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 of via een tracheale tube. Een behandelsessie duurt 45 tot 300 minuten, afhankelijk van de indicatie.

Acute hyperbare zuurstoftherapie bestaat soms maar uit één of twee sessies, terwijl chronische therapie 30 of meer sessies kan omvatten. Indien nodig kunnen de sessies twee tot drie keer per dag worden herhaald.

- **Koolmonoxidevergiftiging**  
Na blootstelling aan koolmonoxide moet zo spoedig mogelijk zuurstof worden toegediend in hoge concentratie (100%), ongeacht het COHb-gehalte in het bloed, totdat de carboxyhemoglobineconcentratie tot onder de gevaarlijke waarden is gedaald (rond 5%). Hyperbare zuurstof (beginnend bij 3 atmosfeer) is sterk geïndiceerd voor patiënten met acute CO-vergiftiging of met een blootstellingsinterval van  $\geq 24$  uur. Daarnaast is hyperbare zuurstoftherapie ook geboden bij zwangere patiënten, patiënten met bewustzijnsverlies of bij patiënten met hogere carboxyhemoglobineconcentraties. Normobare zuurstof mag niet worden gebruikt tussen opeenvolgende hyperbare zuurstofbehandelingen, omdat dit kan bijdragen tot toxiciteit. Hyperbare zuurstof lijkt ook te helpen bij uitgestelde behandeling van CO-vergiftiging middels meerdere behandelingen met zuurstof in lage doseringen.
- **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. De dosering wordt aangepast aan de klinische toestand en de bloedgaswaarden van de patiënt. De streefwaarden zijn:  $\text{PaO}_2 > 8$  kPa, of 60 mmHg, hemoglobinesaturatie  $> 90\%$ .
- **Patiënten met osteoradionecrose**  
Hyperbare zuurstoftherapie bij bestralingsletsel bestaat doorgaans uit dagelijkse sessies van 90-120 minuten bij 2,0-2,5 atmosfeer gedurende ongeveer 40 dagen.
- **Patiënten met clostridiale myonecrose**  
Het wordt aanbevolen om drie 90 minuten durende behandelingen te geven bij 3,0 atmosfeer in de eerste 24 uur, gevolgd door tweemaal daagse behandelingen gedurende 4-5 dagen tot klinische verbetering wordt waargenomen.

#### Wijze van toediening

Inhalatie.

#### Normobare zuurstoftherapie

Zuurstof wordt toegediend via de inademiingslucht, bij voorkeur met speciale apparatuur (bijv. een neuskatheter of gezichtsmasker). De zuurstof verlaat de patiënt via de uitademiingslucht en vermengt zich met de omgevingslucht ("non-rebreathing"-systeem). Tijdens anesthesie worden vaak speciale systemen gebruikt met een teruginademiings- of kringloopsysteem waarbij de uitgeademde lucht opnieuw wordt ingeademd ("rebreathing"-systeem).

Als de patiënt niet zelfstandig kan ademen, kan kunstmatige ademhalingsondersteuning worden toegepast. Daarnaast kan zuurstof rechtstreeks in de bloedstroom worden geïnjecteerd met behulp van een zogenaamde oxygenator.

Het gebruik van apparatuur voor extracorporale gasuitwisseling vergemakkelijkt de oxygenatie en decarboxylatie zonder de schade die gepaard gaat met agressieve kunstmatige beademingsstrategieën. De oxygenator, die als een kunstlong fungeert, zorgt voor een verbeterde zuurstofoverdracht en daardoor blijven de bloedgaswaarden binnen klinisch aanvaardbare grenzen. Nadat de longfunctie is hersteld, worden de extracorporale bloed- en gasstroom verminderd en uiteindelijk stopgezet. Dit gebeurt bijvoorbeeld tijdens hartchirurgie met behulp van een cardiopulmonaal bypass-systeem of in andere omstandigheden waarbij extracorporale circulatie noodzakelijk is, zoals acuut respiratoir falen.

### Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie wordt toegediend in een daartoe bestemde drukkamer waarin de omgevingsdruk tot drie keer de atmosferische druk kan worden verhoogd. Hyperbare zuurstoftherapie kan ook worden toegediend via een nauwsluitend gezichtsmasker met een kap over het hoofd of via een tracheale tube.

### **4.3 Contra-indicaties**

#### Normobare zuurstoftherapie

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor normobare zuurstoftherapie.

#### Hyperbare zuurstoftherapie

Eén absolute contra-indicatie voor hyperbare zuurstoftherapie is een onbehandelde pneumothorax, inclusief een beperkt behandelde pneumothorax (zonder thoraxdrain).

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

Zuurstoftherapie is een symptomatische behandeling van hypoxemie. De behandeling moet zo kort mogelijk worden toegepast, waarbij gelet moet worden op de pathofysiologische processen van de ziekte.

Speciale voorzorgsmaatregelen moet worden genomen bij patiënten met een chronische aandoening van de luchtwegen of de longen met longventilatiestoornissen (bijv. chronische obstructieve longziekte, COPD) met een toegenomen arteriële CO<sub>2</sub>-concentratie over een langere periode. Bij patiënten met een algehele respiratoire insufficiëntie kan de ademhalingsprikkel doorgaans enkel worden behouden door het bestaand arterieel zuurstofgebrek. In dat geval mag zuurstof enkel worden toegediend met zorgvuldige controle (pulsoximetrie en/of bloedgasanalyse), omdat zich anders een levensbedreigende situatie kan voordoen.

Tijdens een langere periode van zuurstoftoediening bij zelfstandig ademende of kunstmatig beademde patiënten moet gepaste controle (pulsoximetrie en/of bloedgasanalyse) plaatsvinden om de algemene respiratoire toestand te kunnen beoordelen.

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

Bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor kooldioxidedruk in arterieel bloed, kunnen hoge zuurstofconcentraties kooldioxideretentie veroorzaken. In extreme gevallen kan dit leiden tot kooldioxidenarcose. Lage zuurstofconcentraties moeten daarom worden gebruikt. In deze gevallen is zorgvuldige controle van de behandeling noodzakelijk door middel van metingen van de arteriële zuurstofspanning (PaO<sub>2</sub>), de pH, of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>)) en door klinische beoordeling, omdat zich anders een levensbedreigende situatie kan voordoen.

Hyperbare zuurstoftherapie **dient alleen door gekwalificeerd personeel te worden toegediend**. Compressie- en decompressiebehandeling moeten zorgvuldig worden gefaseerd om het risico van letsels veroorzaakt door druk (barotrauma) zoveel mogelijk te beperken.

Hyperbare zuurstoftherapie dient niet te worden toegepast bij patiënten met:

- COPD of longemfyseem
- een infectie van de bovenste luchtwegen
- onvoldoende gecontroleerde astma bronchiale
- recente middenoorchirurgie
- recente thoraxchirurgie
- niet gecontroleerde hoge koorts
- onvoldoende gecontroleerde epilepsie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met claustrofobie. Verder is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van pneumothorax, thoraxchirurgie of epileptische aanvallen.

Zuurstof is een oxiderend product dat verbranding bevordert.

#### Pediatrie patiënten

Bij premature en pasgeboren zuigelingen kan een verhoogde PaO<sub>2</sub> tot bepaalde oogbeschadiging leiden (retrolentale fibroplasie). Het risico op retrolentale fibroplasie is vooral groot bij premature zuigelingen met een leeftijd van minder dan 44 weken (vanaf het ontstaan van de zwangerschap), als de toediening van zuurstof een PaO<sub>2</sub> van meer dan 80 mmHg veroorzaakt gedurende langer dan 3 uur. De arteriële zuurstofdruk moet nauwlettend worden gemonitord en lager dan 13,3 kPa (100 mmHg) worden gehouden.

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

De pulmonale toxiciteit die in verband wordt gebracht met geneesmiddelen zoals bleomycine, mitomycine, amiodaron, furadantine en soortgelijke antibiotica kan verergeren door inhalatie van een verhoogde zuurstofconcentratie. Recidief van door bleomycine, mitomycine of actinomycine geïnduceerde longbeschadiging kan fataal zijn.

De zuurstoftoxiciteit kan toenemen in samenhang met:

Bleomycine:	kan de effecten van pulmonale toxiciteit verergeren, wat kan leiden tot ARDS ( <i>adult respiratory-distress syndrome</i> ), longfibrose en pneumonie (zelfs als zuurstof wordt toegediend verscheidene jaren na het eerste door bleomycine veroorzaakte longletsel).
Amiodaron	bij toediening van een hoge zuurstofconcentratie kan het risico op ARDS toenemen.
Paraquatvergiftiging	zuurstoftherapie kan longfibrose als gevolg van longbeschadiging veroorzaakt door zuurstofvrije radicalen versnellen.
Röntgenstraling	zie paraquatvergiftiging
Alcohol	kan het risico op ARDS vergroten

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bijwerkingen uitlokken wanneer ze gelijktijdig met zuurstof worden toegediend, zijn onder meer: adriamycine, menadion, promazine, chloorpromazine, thioridazine en chloroquine. De effecten zijn met name uitgesproken in weefsels met hoge zuurstofspiegels, in het bijzonder de longen.

Corticosteroiden, sympathicomimetica of röntgenstraling kunnen de toxiciteit van zuurstof verhogen.

Hyperthyreoïdie of een tekort aan vitamine C, vitamine E of glutathion kunnen dat effect ook teweegbrengen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

De hoeveelheid gedocumenteerde ervaring met het gebruik van (hyperbare) zuurstoftherapie bij zwangere vrouwen is beperkt. Uit onderzoek in dieren is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van zuurstof onder verhoogde druk en in hoge concentraties (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend in welke mate deze bevindingen relevant zijn voor de mens. Lage concentraties van normobare zuurstof kunnen, indien nodig, veilig worden toegediend tijdens de zwangerschap. Hoge concentraties zuurstof en hyperbare zuurstof zijn toegestaan in geval van indicaties die tijdens de zwangerschap van vitaal belang zijn.

##### Borstvoeding

Medicinale zuurstof kan tijdens borstvoeding worden gebruikt zonder risico's voor de zuigeling.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van zuurstof op de vruchtbaarheid.

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

Zuurstof Messer heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse. De frequentiecategorieën worden volgens de volgende conventies gedefinieerd:

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).

##### Normobare zuurstoftherapie

Systeem/Orgaanklasse	Soms ( $\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$ )	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Hartaandoeningen</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Een geringe daling van de hartslag en cardiale output</li> </ul>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atelectase</li> </ul>	Pulmonale toxiciteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ademhalingsnoodsyndroom</li> <li>• Pijn op de borst</li> <li>• Pleuritis</li> <li>• Longfibrose</li> <li>• Tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest)</li> <li>• Interstitieel oedeem</li> </ul> Verergering van hypercapnie bij patiënten met chronische

		hypoxie/hypercapnie behandeld met te veel verhoogde FiO <sub>2</sub> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypoventilatie</li> <li>- Respiratoire acidose</li> <li>- Ademstilstand</li> </ul>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slijmvliesdroogheid</li> <li>• Plaatselijke irritatie</li> <li>• Slijmvliesontsteking</li> </ul>
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thermische verbranding</li> </ul>

### Hyperbare zuurstoftherapie

De bijwerkingen van hyperbare zuurstoftherapie zijn over het algemeen licht van aard en reversibel. Hyperbare zuurstoftherapie kan leiden tot:

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Zeerv vaak</b> (≥1/10)	<b>Vaak</b> (≥1/100 tot <1/10)	<b>Soms</b> (≥1/1 000 tot <1/100)	<b>Zelden</b> (≥1/10 000 tot <1/1 000)	<b>Niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypoglykemie bij diabetische patiënten</li> </ul>	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insults</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen</li> <li>• Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel</li> </ul>
<b>Oogaandoeningen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressieve myopie</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perifeer gezichtsveld verminderd</li> <li>• Wazig zien</li> <li>• Cataract*</li> </ul>
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scheur van het tympanaal membraan</li> </ul>		
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspneu</li> <li>• Pulmonaal oedeem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ademhalingsstoornissen</li> </ul>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myalgie</li> </ul>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slijmvliesdroogheid</li> <li>• Plaatselijke irritatie</li> </ul>



					• Slijmvliesontsteking
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	• Barotrauma (sinussen, oor, long, tanden, enz.)				
De ontwikkeling van cataract werd gemeld bij patiënten die langdurige lessen en/or regelmatig herhaalde HBO-sessies (150 sessies) ondergingen. Enkele gevallen van de novo/nieuwe cataract werden waargenomen.					

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Pulmonale toxiciteit:*

Ventilatie met 100% zuurstof gedurende meer dan 24 uur kan leiden tot veranderingen in de cellen van het alveolair epitheel, verdikking van secreet, afname van de trilhaarbewegingen, atelectase en daardoor CO<sub>2</sub>-retentie

#### *Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel:*

Effecten van toxiciteit van het centrale zenuwstelsel variëren van misselijkheid, duizeligheid en verwardheid tot spierkrampen, bewustzijnsverlies en epileptische aanvallen

#### *Pediatrische patiënten*

Langdurige toediening van zuurstof kan bij pasgeborenen, en in het bijzonder bij premature zuigelingen, retrolentale fibroplasie veroorzaken (zie ook rubriek 4.4). Bovendien bestaat het risico van longbloeding, lokale atelectase en vorming van hyaliene membranen, bronchopulmonale dysplasie, subependymale en intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis.

### 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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Ventilatie met 100% zuurstof veroorzaakt al na zes tot acht uur een vermindering van het slijmtransport in de luchtpijp. Er zijn al na 12 uur symptomen van tracheobronchiale irritatie en een benauwd gevoel op de borst waargenomen. Na 17 uur treden verhoogde alveolaire permeabiliteit en ontsteking op. Na 18 tot 24 uur continue blootstelling verslechtert de longfunctie. Er treden endotheelbeschadigingen en een opeenhoping van interstitiële en alveolaire vloeistof op, waardoor het gebied waar capillair gas wordt uitgewisseld, kleiner wordt. Bij langere zuurstoftoediening in een concentratie van meer dan 40% is zuurstof cytotoxisch vanwege de inhibitie van oxidatieve enzymen en de vorming van zeer actieve radicalen.

De toxische effecten van zuurstof variëren afhankelijk van de druk van de ingeademde zuurstof en de duur van de blootstelling. Lage druk (0,5 tot 2,0 bar) zal eerder pulmonale toxiciteit dan toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel veroorzaken. Het omgekeerde geldt voor hogere drukniveaus (hyperbare zuurstoftherapie).

De symptomen van pulmonale toxiciteit zijn onder meer hypoventilatie, hoesten en pijn op de borst.

De symptomen van toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel zijn onder meer misselijkheid, duizeligheid, angst en verwardheid, spierkrampen, bewustzijnsverlies en epileptische aanvallen.

#### Maatregelen in geval van overdosering

Overdosering moet worden behandeld door de concentratie van de ingeademde zuurstof te verlagen. Daarnaast moet behandeling worden ingesteld om de normale fysiologische functies van de patiënt in stand te houden (zoals ademhalingsondersteuning in geval van ademhalingsdepressie).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Alle andere therapeutische middelen, medicinale gassen, ATC-code: V03AN01

Ongeveer 21% van de lucht bestaat uit zuurstof. Zuurstof is essentieel voor levende organismen en alle weefsels moeten voortdurend van zuurstof worden voorzien om de energieproductie in de cellen in stand te houden. Zuurstof komt via de ingeademde lucht in de longen terecht en diffundeert via de wanden van de alveoli en omringende bloedcapillairen. Vervolgens komt de zuurstof in het bloed terecht (voornamelijk gebonden aan hemoglobine), dat de zuurstof naar de perifere weefsels van het lichaam transporteert. Dit is een normaal fysiologisch proces dat essentieel is voor de overleving van het lichaam.

Door de zuurstoffractie in de inademingslucht/het gasmengsel te verhogen, neemt de partiële drukgradiënt die zorgt voor het transport van zuurstof naar de cellen, toe.

De toediening van extra zuurstof aan patiënten met hypoxie verbetert de toevoer van zuurstof naar de lichaamsweefsels.

Toediening van zuurstof onder druk (hyperbare zuurstoftherapie) verhoogt aanzienlijk de hoeveelheid zuurstof die in het bloed kan worden opgenomen (waaronder het niet aan hemoglobine gebonden deel) en verbetert hierdoor ook de toevoer van zuurstof naar de lichaamsweefsels.

Bij de behandeling van gas/luchtembolieën neemt door hyperbare oxygenatie bij hoge druk het volume van de gasbellen af. Hierdoor kan het gas uit de bel sneller in het bloed worden opgenomen en verlaat vervolgens de longen met de uitademingslucht.

Hyperbare zuurstoftherapie gaat de groei van anaerobe bacteriën tegen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

De ingeademde zuurstof wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen de alveoli en het capillaire bloed dat langs de alveoli stroomt.

#### Distributie

De zuurstof is grotendeels aan hemoglobine gebonden (21 ml/100 mg bloed) en wordt via de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Slechts een zeer klein gedeelte van de zuurstof in het bloed is vrij opgelost in het plasma (0,3 ml/100 ml bloed). Zuurstof is een essentiële component voor de energieproductie in het intermediaire celmetabolisme – de aerobe ATP-vorming in de mitochondriën.

#### Eliminatie

Vrijwel alle door het lichaam opgenomen zuurstof wordt uitgeademd als het kooldioxide dat in het intermediaire metabolisme wordt gevormd.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In dierexperimenteel onderzoek leidde oxidatieve stress tot foetale dismorfogenese, abortus en intra-uteriene groeiachterstand. Overmatig zuurstof tijdens de zwangerschap kan afwijkingen met betrekking tot de ontwikkeling van de neurale buis veroorzaken.

In *in vitro* testen met zoogdiercellen blijkt zuurstof mutagene effecten te veroorzaken. Hoewel beschikbare gegevens niet duiden op een tumorbevorderend effect van hyperbare zuurstof, zijn er geen conventionele carcinogeniciteitsonderzoeken bekend.

Wat de farmacodynamiek en toxiciteit na herhaalde toediening betreft, zijn er geen andere risico's bekend dan die al beschreven zijn in andere rubrieken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

De oxiderende aard van zuurstof is een factor waarmee rekening moet worden gehouden, met name wanneer zuurstof bij aerosoltherapie wordt gebruikt samen met oxiderende middelen of sterk oxideerbare geneesmiddelen. In dat geval moet de productinformatie van de geneesmiddelen die samen met de zuurstof worden gebruikt, worden geraadpleegd met betrekking tot de aanbevelingen voor gebruik en de verenigbaarheid met zuurstof.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

- De container in een goed geventileerde ruimte bewaren.
- Bewaren beneden 50°C.
- De cilinder niet blootstellen aan overmatig zonlicht en temperatuurschommelingen.
- Verwijderd houden van hittebronnen, inclusief statische ontladingen.
- Zorg dat er geen licht ontvlambare producten in de nabijheid van de container worden bewaard.
- Het vat altijd in verticale positie houden.
- Bewaren en transporteren met de kranen gesloten en, indien van toepassing, met de beschermdop en afsluitkap erop.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zuurstof Messer is verpakt in gascilinders die vervaardigd zijn van een staallegering, aluminium en composietmaterialen zonder lasnaden. Ze kunnen herkend worden aan hun witte romp en witte schouder. De cilinders zijn afzonderlijk of als bundel verkrijgbaar. Ze zijn uitgerust met niet-restdrukventielen, restdrukventielen of ventielen met ingebouwde drukregelaars.

De volgende cilindercapaciteiten zijn individueel gevuld met een druk van 150 bar, 200 bar of 300 bar:

0,5 L, 1,0 L, 2,0 L, 3,0 L, 4,0 L, 5,0 L, 10,0 L, 20,0 L, 30,0 L, 40,0 L en 50,0 L.

Op basis hiervan bestaan per categorie de volgende verpakkingsgrootten per cilinder:

Grootte [L]	Druk [bar]	Volume samengeperste zuurstof [kg]	Equivalentte hoeveelheid gasvormige zuurstof in m <sup>3</sup> bij 1 atm en 15°C
0,5	150	0,108	0,081
0,5	200	0,143	0,107
0,5	300	0,203	0,152
Tot			
50,0	150	10,815	8,091
50,0	200	14,29	10,691
50,0	300	20,325	15,205

De verpakkingsformaten van de gebundelde cilinders zijn als volgt:

Grootte [L]	Druk [bar]	Volume samengeperste zuurstof [kg]	Equivalentte hoeveelheid gasvormige zuurstof in m <sup>3</sup> bij 1 atm en 15°C
600 (Bundel: 12x50/4x150)	200	171.48	128.292
600 (Bundel: 12x50/4x150)	300	243.90	182.460
900 (Bundel: 6x150)	200	257.22	192.438
900 (Bundel: 6x150)	300	365.85	273.690

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Alleen gastanks die oorspronkelijk door de fabrikant zijn gevuld, mogen voor medische behandeling worden gebruikt.
- De gascilinder mag niet gebruikt worden als deze zichtbaar beschadigd is of als het vermoeden bestaat dat deze blootgesteld is aan extreme temperaturen.
- Voorzichtig hanteren. Zorg ervoor dat de gascilinder niet valt, aan schokken wordt blootgesteld of op een andere manier wordt beschadigd.
- Gebruik enkel apparatuur die bestemd is voor gebruik met het specifieke type van medicinaal gas.
- Alle leidingen en kranen moeten vrij van olie of vet worden gehouden, alsmede van lotions, gels en reinigingsmiddelen.
- Als er een lek ontstaat, moet de cilinderkraan, indien dit op een veilige manier kan gebeuren, onmiddellijk worden afgesloten. Als de kraan niet kan worden afgesloten, moet de cilinder naar een veilige plaats in de openlucht worden gebracht, waar de zuurstof kan wegstromen.
- Zuurstof kan gloeiende of smeulende materialen plots doen ontvlammen; daarom is roken of het houden van een open vuur in de nabijheid van de gascilinder verboden.
- Het overbrengen van gas onder druk is verboden.

- Na gebruik moet de cilinder goed worden afgesloten. Hef de druk op de regelaar of aansluiting op.
- Het transport moet worden uitgevoerd in overeenstemming met de internationale voorschriften voor het transport van gevaarlijke stoffen.

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

Messer Belgium N.V.  
Nieuwe Weg 1  
B-2070 Zwijndrecht  
België

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

RVG 111774

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2013  
Datum van de laatste verlenging: 2 mei 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 11 januari 2024