

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Conoxia Liquid, 100% v/v, medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof (O₂) 100% v/v.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Medicinaal gas, vloeibaar gemaakt.

Zuurstof is een kleurloos, reukloos en smaakloos gas. In vloeibare vorm heeft het een lichtblauwe kleur.

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. (In geval van koolmonoxidevergiftiging wordt hyperbare zuurstoftherapie als essentieel beschouwd voor patiënten met bewustzijnsverlies, die neurologische symptomen, cardiovasculaire falen of ernstige acidose vertonen of 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

Conoxia Liquid is bedoeld voor inademing of kunstmatige toevoer naar de longen na vaporiseren (omzetting in gas).

Om irritatie van het slijmvlies te voorkomen, moet de zuurstof worden bevochtigd en eventueel worden voorverwarmd.

Dosering

De dosering hangt af van de oorzaak van de hypoxie.

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

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

Hypoxemie wordt behandeld door de inademingslucht van de patiënt met extra zuurstof te verrijken. De beslissing om met zuurstoftherapie te beginnen hangt af van de mate van hypoxie en het individuele tolerantieniveau van de patiënt.

In alle gevallen is het doel van zuurstoftherapie om een PaO₂ > 60 mmHg (7,96 kPa) of een zuurstofsaturatie in het arteriële bloed van ≥ 90% te handhaven.

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

Zuurstoftherapie bij normale druk (normobare zuurstoftherapie):

Bij zelfstandig ademende patiënten kan zuurstof na vaporiseren worden toegediend via een neusslangetje of masker. Bij patiënten die worden beademd kan zuurstof worden toegediend via een masker, larynxmasker of endotracheale buis.

De toediening van zuurstof moet voorzichtig plaatsvinden. De dosis moet worden aangepast aan de individuele behoeften van de patiënt, de zuurstofspanning moet hoger dan 8,0 kPa (of 60 mmHg) blijven en de zuurstofsaturatie van hemoglobine moet > 90% bedragen. Regelmatige controle van de arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulsoximetrie (perifere capillaire zuurstofverzadiging (SpO₂)) en klinische beoordeling zijn noodzakelijk. Het streven 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 mmHg) te handhaven. Hogere concentraties moeten zo kort mogelijk worden toegediend en moeten vergezeld gaan van nauwlettende controle van de bloedgaswaarden.

Zuurstof kan veilig in de volgende concentraties voor de genoemde duur worden toegediend:

- 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.

- Zelfstandig ademende patiënten:

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

De behandeling met zuurstof met hoge concentratie (FiO₂ > 0.6; > 60%) is geïndiceerd gedurende korte periodes in geval van ernstige astmatische crisis, longembolie, pneumonie en fibroserende alveolitis, enz.

Een lage zuurstofconcentratie is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie door een chronische obstructie van de luchtwegen of andere oorzaken. De zuurstofconcentratie mag niet hoger zijn dan 28%, voor sommige patiënten kan zelfs 24% al excessief zijn.

Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot FiO₂ 1.0; 100%) is mogelijk, hoewel het bij gebruik van de meeste toedieningshulpmiddelen zeer moeilijk is concentraties van > 60% (80% bij kinderen) te bereiken.

De dosis moet worden afgestemd op de individuele behoeften van de patiënt, met stroomsnelheden variërend van 1 tot 10 liter gas per minuut.

- Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie:

De zuurstof moet worden toegediend met een stroomsnelheid van 0,5 tot 2 liter/minuut; de snelheid moet worden bijgesteld op basis van de bloedgaswaarden. De effectieve zuurstofconcentratie wordt lager dan 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) of andere aandoeningen:

De behandeling wordt aangepast op basis van de bloedgaswaarden. De arteriële partiële zuurstofdruk (PaO_2) moet > 60 mmHg (7,96 kPa) bedragen en de zuurstofsaturatie in het arteriële bloed $\text{SpO}_2/\text{SaO}_2 > 90\%$.

De meest toegepaste toedieningssnelheid is 1 tot 3 liter/minuut gedurende 15 tot 24 uur/dag, ook tijdens de REM-slaap (de meest hypoxiegevoelige periode van een etmaal). Tijdens een stabiele periode van de ziekte moeten de CO_2 -concentraties twee keer per 3-4 weken of drie keer per maand worden gecontroleerd aangezien de CO_2 -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 ingesteld op basis van de bloedgaswaarden. In noodsituaties zijn bij patiënten met ernstige ademhalingsmoeilijkheden aanzienlijk hogere doses nodig (tot wel 60 liter/minuut).

- Patiënten die worden beademd:

Als de zuurstof met andere gassen wordt gemengd, moet de zuurstoffractie in het ingeademde gasmengsel (FiO_2) op ten minste 21% worden gehouden. In de praktijk wordt vaak FiO_2 0.3; 30% als ondergrens aangehouden. De geïnhalede zuurstoffractie kan zo nodig worden verhoogd tot FiO_2 1.0; 100%.

- Pasgeborenen:

Bij pasgeborenen kunnen in uitzonderlijke gevallen concentraties van maximaal 100% worden toegediend; de behandeling moet echter nauwlettend worden gecontroleerd. Als regel dienen zuurstofconcentraties in de inademiingslucht hoger dan 40% te worden vermeden vanwege het risico op oogbeschadigingen of longcollaps. De zuurstofdruk in het arteriële bloed moet nauwlettend worden gecontroleerd en lager dan 13,3 kPa (100 mmHg) worden gehouden. Door aanzienlijke schommelingen in de oxygenatie te voorkomen kan bovendien het risico van oogbeschadiging worden verlaagd. (Zie ook rubriek 4.4.)

- Clusterhoofdpijn:

Bij clusterhoofdpijn wordt via een nauwsluitend gezichtsmasker gedurende 15 minuten 100% zuurstof toegediend met een stroomsnelheid van 7 l/m. De behandeling dient te starten in het vroegste stadium 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 toegediend 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 (doorgaans een druk tussen 2 en 3 atmosfeer). Hyperbare zuurstof wordt in een speciale drukkamer toegediend. Zuurstoftherapie bij hoge druk kan ook worden toegediend met een nauwsluitend gezichtsmasker met een kap over het hoofd of via een tracheotube.

Een behandelingsessie duurt 45 tot 300 minuten, afhankelijk van de indicatie.

Acute hyperbare zuurstoftherapie houdt soms slechts een of twee sessies in, terwijl chronische behandeling wel 30 of meer sessies kan omvatten. Zo nodig kunnen de sessies twee- tot driemaal per dag worden herhaald.

- Koolmonoxidevergiftiging:

Na blootstelling aan koolmonoxide moet de zuurstof zo spoedig mogelijk in hoge concentraties (100%) worden toegediend totdat de carboxyhemoglobineconcentratie tot onder de gevaarlijke waarden is gedaald (rond 5%). Hyperbare zuurstof (te beginnen bij 3 atmosfeer) is sterk geïndiceerd voor patiënten met acute CO-vergiftiging of met blootstellingsintervallen van 24 uur. Daarnaast is hyperbare zuurstoftherapie ook geboden bij zwangere patiënten, patiënten met bewustzijnsverlies of met hogere carboxyhemoglobineconcentraties. Normobare zuurstof mag niet tussen opeenvolgende hyperbare zuurstofbehandelingen worden toegepast aangezien dit kan bijdragen aan toxiciteit. Hyperbare zuurstof lijkt ook als verlate behandeling van CO-vergiftiging te kunnen worden toegepast, waarbij dan diverse behandelingen met een lage dosis zuurstof worden toegediend.

- 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 snelle behandeling bij 2,8 atmosfeer aanbevolen, die vijf tot tien keer wordt herhaald als de symptomen aanhouden.

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

- Patiënten met osteoradionecrose:

Hyperbare zuurstoftherapie in geval van bestralingsletsel omvat doorgaans dagelijkse sessies van 90 – 120 minuten bij 2,0 – 2,5 atmosfeer gedurende ongeveer 40 dagen.

- Patiënten met clostridiale myonecrose:

Aanbevolen wordt de eerste 24 uur drie behandelingen van 90 minuten bij 3,0 atmosfeer toe te dienen, gevolgd door tweemaaldaagse behandelingen gedurende 4 – 5 dagen, tot klinische verbetering wordt waargenomen.

Wijze van toediening

Normobare zuurstoftherapie:

De zuurstof wordt toegediend via de inademingslucht, bij voorkeur met speciale apparatuur (bijvoorbeeld een neuskatheter of gezichtsmasker); de zuurstof wordt via deze apparatuur met de inademingslucht toegediend. Het gas plus eventueel overtollige zuurstof verlaat de patiënt weer in de uitademingslucht en vermengt zich met de omgevingslucht ('non-rebreathing'-systeem). Tijdens anesthesie worden vaak speciale

systemen gebruikt met een 'terugademings-' of recyclingsysteem zodat de uitgeademde lucht opnieuw wordt ingeademd ('rebreathing'/circulair-systeem).

Als de patiënt niet zelfstandig kan ademen, kan kunstmatige ademhalingsondersteuning worden toegepast.

Extracorporele zuurstofvoorziening

Daarnaast kan zuurstof direct in het bloed worden toegediend met behulp van een zogeheten oxygenator. Het gebruik van extracorporele gaswisselingsapparatuur vergemakkelijkt de oxygenatie en decarboxylatie zonder de schade waarmee agressieve beademingsstrategieën gepaard gaan. De oxygenator, die als een kunstlong fungeert, levert een verbeterde zuurstofoverdracht en dus blijven de bloedgaswaarden binnen klinisch acceptabele grenzen. Na herstel van de longfunctie worden de extracorporele bloed- en gasstroom verminderd en uiteindelijk stopgezet. Dit vindt bijvoorbeeld plaats tijdens hartchirurgie met behulp van een cardiopulmonaal bypasssysteem, maar ook onder andere omstandigheden waarbij extracorporele circulatie noodzakelijk is, zoals acuut respiratoir falen.

Hyperbare zuurstoftherapie:

Hyperbare zuurstoftherapie wordt toegediend in een speciaal geconstrueerde 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 tracheotube.

4.3 Contra-indicaties

Normobare zuurstoftherapie:

Er zijn geen absolute contra-indicaties voor normobare zuurstoftherapie.

Hyperbare zuurstoftherapie:

Onbehandelde pneumothorax.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cryogene zuurstof voor medicinaal gebruik moet alleen worden gebruikt na vaporiseren (omzetting in gas).

Bij patiënten met chronische aandoeningen van de luchtwegen of de longen met longventilatiestoornissen (bijv. chronische obstructieve longziekte, COPD) met een verhoogde arteriële CO₂-concentratie over een langere periode moet speciale voorzichtigheid worden betracht. Voor patiënten met respiratoir falen die afhankelijk zijn van hypoxie als ademhalingsprikkel moeten lage zuurstofconcentraties worden gebruikt. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd door middel van meting van de pH, de arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulsoximetrie (arteriële of plethysmographische zuurstofsaturatie (SaO₂/SpO₂)) en door klinische beoordeling, aangezien een levensbedreigende situatie zou kunnen ontstaan.

Voor patiënten met respiratoir falen die afhankelijk zijn van hypoxie als ademhalingsprikkel moeten lage zuurstofconcentraties worden gebruikt. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd door middel van meting van de arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulsoximetrie (arteriële of plethysmographische zuurstofsaturatie (SaO₂/SpO₂)) en door klinische beoordeling.

Speciale voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van pasgeborenen en premature pasgeborenen. In deze gevallen moet de laagste concentratie die nog effectief is, worden gebruikt om het risico van oogbeschadiging, retrolentale fibroplasie of andere potentiële ongewenste voorvallen tot een minimum te

beperken. De arteriële zuurstofdruk moet nauwlettend worden gecontroleerd en lager dan 13,3 kPa (100 mmHg) worden gehouden.

Door hoge zuurstofconcentraties in inademingslucht of -gas dalen de concentratie en druk van stikstof. Hierdoor neemt ook de stikstofconcentratie in de weefsels en longen (alveoli) af. Als zuurstof vanuit de alveoli sneller in het bloed wordt opgenomen dan aangeleverd via de ventilatie, kan collaps van de alveoli (atelectase) optreden. Dit kan de oxygenatie van het arteriële bloed belemmeren, omdat er dan ondanks perfusie geen gaswisseling optreedt.

Bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor de druk van kooldioxide in het arteriële bloed, kunnen hoge zuurstofconcentraties kooldioxideretentie veroorzaken. In extreme gevallen kan dit leiden tot kooldioxidenarcose.

Hyperbare zuurstoftherapie moet worden toegediend door verpleegkundigen die hiervoor gekwalificeerd zijn. Compressie- en decompressiebehandeling moeten zorgvuldig worden gefaseerd om het risico van door druk geïnduceerd letsel (barotrauma) zoveel mogelijk te verkleinen.

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

- COPD of longemfyseem
- infectie van de bovenste luchtwegen
- recente middenoorchirurgie
- recente thoraxchirurgie
- niet onder controle gebrachte hoge koorts
- onvoldoende gecontroleerde astma
- onvoldoende gecontroleerde epilepsie

Bij patiënten met claustrofobie moet voorzichtigheid worden betracht. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van pneumothorax, thoraxchirurgie of epileptische aanvallen.

Zuurstof is een oxiderend product dat verbranding bevordert. Het risico op ontbranding en explosieve brand, en daarmee het risico op thermische brandwonden moet in acht worden genomen (zie ook rubriek 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren).

De vloeibare zuurstof in de container staat onder druk (0-10 bar). Zuurstof wordt vloeibaar bij ongeveer -183°C. Er is een risico op vorstverbranding bij accidenteel contact met de vloeibare zuurstof.

- Draag altijd handschoenen en een veiligheidsbril bij het werken met containers of andere apparatuur waar medicinale vloeibare zuurstof in zit.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn interacties met amiodaron gemeld. Recidief van door bleomycine of actinomycine geïnduceerde longbeschadiging kan fataal zijn.

Bij patiënten die zijn behandeld voor door zuurstofradicalen geïnduceerde longbeschadiging, kan zuurstoftherapie de beschadiging verergeren, bijvoorbeeld bij de behandeling van paraquatvergiftiging.

Zuurstof kan ook door alcohol geïnduceerde ademhalingsdepressie verergeren.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze bijwerkingen opwekken, 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 doen toenemen. Hyperthyreoïdie of een tekort aan vitamine C, vitamine E of glutathion kan dat effect ook teweegbrengen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De hoeveelheid gedocumenteerde ervaring met toepassing van (hyperbare) zuurstoftherapie bij zwangere vrouwen is beperkt. Uit dierstudies is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van zuurstof onder verhoogde druk of 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, tijdens de zwangerschap veilig worden toegediend. 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 het geven van borstvoeding zonder risico's voor de zuigeling worden gebruikt.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Verwonding, vergiftiging en procedurele complicaties

- Thermische brandwonden (bij ontbranding van zuurstof)
- Vorstverbranding (bij accidenteel contact met vloeibaar zuurstof)

Zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Normobare zuurstoftherapie

Hartaandoeningen

- Een geringe daling van de hartslag en cardiale output.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- Hypoventilatie.
- Atelectase veroorzaakt door verminderde stikstofdruk.
- Pleuritis

- Hyalienemembranenziekte

Ventilatie met 100% zuurstof gedurende meer dan 24 uur kan leiden tot veranderingen van de cellen van het alveolair epitheel, verdikking van secreet, afname van de trilhaarbewegingen, atelectase en daardoor CO₂-retentie.

Bij patiënten met respiratoir falen die afhankelijk zijn van hypoxie als ademhalingsprikkel, kan de toediening van zuurstof resulteren in een verdere afname van de ventilatie, in ophoping van kooldioxide en in acidose (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Bij pasgeborenen en premature baby's kan de toediening van zuurstof leiden tot retinopathie (Prematurenretinopathie (voorheen bekend als retrolentale fibroplasie (RLF)), bronchopulmonale dysplasie, subependymale en intraventriculaire bloeding en necrotiserende enterocolitis (zie ook rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Bovendien bestaat het risico van longbloeding, lokale atelectase en vorming van hyaliene membranen.

Hyperbare zuurstoftherapie

De bijwerkingen van hyperbare zuurstoftherapie zijn vaak licht en reversibel.

Hyperbare zuurstoftherapie kan leiden tot:

Zenuwstelselaandoeningen:

- Tijdelijk verlies van het gezichtsvermogen.
- Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel, met effecten variërend van misselijkheid, duizeligheid, angstgevoelens en verwardheid tot spierkrampen, bewustzijnsverlies en epileptische aanvallen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

- Middenoorbarotrauma

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

- Pulmonaal barotrauma
- Sinusbarotrauma ('sinus squeeze')

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

- Myalgie

zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

4.9 Overdosering

Toediening van een FiO₂ 1.0; 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.

In geval van langere toediening van zuurstof in een concentratie van meer dan FiO_2 0.4; 40% is zuurstof cytotoxisch vanwege de remming van oxidatieve enzymen en de vorming van zeer actieve radicalen.

Toediening van een hogere zuurstofconcentratie bij patiënten met chronische hypoxemie en hypercapnie en de daardoor verminderde chemoreceptorgevoeligheid kan verdere respiratoire depressie veroorzaken met het risico op CO_2 -accumulatie met daaropvolgend CO_2 -narcose.

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 drukkiveaus (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, angstgevoelens 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: medicinale gassen, ATC-code: V03AN01.

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. De zuurstof in de ingeademde lucht komt in de longen terecht, waar het door de wanden van de alveoli en omringende bloedcapillairen diffundeert en vervolgens in het bloed terechtkomt (voornamelijk gebonden aan hemoglobine), dat het naar de rest van het lichaam transporteert. Dit is een normaal fysiologisch proces dat essentieel is voor de overleving van het lichaam.

De toediening van extra zuurstof aan patiënten met hypoxemie 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 gedeelte) en verbetert hierdoor ook de toevoer van zuurstof naar de weefsels.

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 effectiever in het bloed worden opgenomen en vervolgens de longen met de uitademingslucht verlaten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

De zuurstof (grotendeels aan hemoglobine gebonden) 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.

Zuurstof is een essentieel onderdeel voor de energieproductie in het intermediaire celmetabolisme – de aerobe ATP-vorming in de mitochondriën. Vrijwel alle door het lichaam opgenomen zuurstof wordt volledig uitgeademd als de kooldioxide die in dit intermediaire mechanisme ontstaat.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In in-vitrotests met zoogdiercellen blijkt zuurstof mutagene effecten te hebben. Hoewel beschikbare gegevens niet duiden op een tumorbevorderend effect van hyperbare zuurstof, zijn er geen conventionele carcinogeniciteitsstudies bekend.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De oxiderende aard van zuurstof is één factor waarmee rekening moet worden gehouden wanneer zuurstof als vectorgas bij aerosoltherapie wordt gebruikt. In dat geval (d.w.z. in aanwezigheid van een oxiderende stof) moet de stabiliteit van de gebruikte producten worden gecontroleerd (verifieer de verenigbaarheid in de gebruiksaanwijzingen verstrekt door de fabrikant van de hierboven genoemde aerosoltherapie).

6.3 Houdbaarheid

Zes maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De container moet in een goed geventileerde ruimte worden bewaard.

Bewaren tussen -20°C en + 50°C.

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

Zorg dat er geen warmtebronnen of open vuur in de nabijheid van de container komen.

Niet roken in de nabijheid van de container.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Medicinale vloeibare zuurstof is verpakt in mobiele en vaste cryogene roestvrijstalen vaten.

MOBIELE CRYOGENE VATEN zijn vervaardigd van dubbelwandig roestvrij staal. In deze vaten wordt zuurstof onder druk geleverd als een vloeistof bij zeer lage temperatuur (ongeveer -183°C) in thermisch geïsoleerde vaten speciaal ontworpen voor de opslag van cryogene vloeistoffen.

VASTE CRYOGENE VATEN

Vaste cryogene vaten zijn vervaardigd van dubbelwandig roestvrij staal. De ruimte tussen de wanden is gevuld met thermische isolatie die helpt de zuurstof vloeibaar te houden. De warmte-isolatie is het resultaat van de vorming van een vacuüm en het gebruik van Perlite, een zeer sterk isolerend materiaal.

De inhoud van de cryogene vaten varieert van 30 liter tot 40.000 liter.

Inhoud	Capaciteit voor vloeibare zuurstof in liters	Capaciteit voor vloeibare zuurstof in kg	Equivalente hoeveelheid gasvormige zuurstof in m ³ bij 1 atm en 15°C
30	30	34	26
tot			
40.000	40.000	45.000	34.800

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Linde Gas Therapeutics Benelux B.V.
De Keten 7
5651 GJ Eindhoven
Tel. +31(0)40 – 2825825

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

RVG 112179.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 2013.
Datum van laatste verlenging: 2 oktober 2018.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 24 januari 2024.