SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zuurstof Oxycure, 100% v/v, medicinaal gas, cryogeen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof (O_2) 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, geurloos 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 hypoxemie.
- Behandeling van chronische hypoxemie.
- Behandeling van clusterhoofdpijn.

Hyperbare zuurstoftherapie
- Behandeling van ernstige koolmonoxidevergiftiging. In geval van koolmonoxidevergiftiging is hyperbare zuurstofbehandeling essentieel bij patiënten die het bewustzijn verloren hebben, die neurologische symptomen, cardiovasculaire falen of ernstige acidose hebben of zwanger zijn (alle indicaties ongeacht het COHb-gehalte in het bloed).
- Behandeling van decompressieziekte of van lucht/gasembolie met een andere oorzaak.
- Als ondersteunende behandeling bij osteoradionecrose.
- Als ondersteunende behandeling bij clostridiale myonecrose (gasgangreen).

Zuurstof Oxycure, 100% v/v, medicinaal gas, cryogeen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zuurstof moet worden toegediend door personeel dat is opgeleid in het toedienen van zuurstof. Vóór de thuistherapie moeten de patiënten worden geïnstrueerd over het toedienen van zuurstof. Zie ook rubriek 6.6.

Dosering

Normobare zuurstoftherapie (zuurstoftherapie bij normale druk)

Hypoxemie
De dosering hangt af van de oorzaak van de hypoxemie. De concentratie, stroomsnelheid en 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 (PaO_2) lager is dan 10 kPa (< 70 mmHg). Een zuurstofdruk van 8 kPa (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.
Als de zuurstof verdund in een ander gas wordt toegediend, moet de zuurstofconcentratie van de ingeademde lucht (FiO_2) ten minste 21% bedragen.
De zuurstofsaturatie moet gecontroleerd worden.
Zuurstof moet worden verminderd bij stabiele patiënten met een bevredigende zuurstofsaturatie. De zuurstof moet worden stopgezet zodra de patiënt de saturatie met lucht binnen of boven het streefbereik kan houden.

De toediening van zuurstof moet voorzichtig gebeuren. De dosis dient aangepast te worden aan de individuele noden van de patiënt. Regelmatige controle van de arteriële zuurstofspanning (PaO_2) of oximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO_2)) en klinische tekens is noodzakelijk.

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:

Minder dan 6 uur	Tot 100%
24 uur	60-70%
Gedurende de tweede periode van 24 uur	40-50%
In concentraties hoger dan 40% is zuurstof na 48 uur potentieel toxisch.	

Zelfstandig ademende patiënten:
De effectieve zuurstofconcentratie is ten minste 24%. Normaal wordt een minimum van 30% zuurstof toegediend om therapeutische concentraties met een veiligheidsmarge te bereiken. De dosis moet worden afgestemd op de individuele behoeften van de patiënt (oximetrie), met een stroomsnelheid tussen 1 en 10 liter gas per minuut.
Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot 100%) is mogelijk, hoewel het bij gebruik van de meeste toedieningshulpmiddelen erg moeilijk is om concentraties > 60% te bereiken (bij kinderen: 80%).

Patiënten met acuut tot chronisch respiratoir falen:
Een lage (toename in) zuurstofconcentratie (stroomsnelheid gaande van 0,5 tot 2 liter/minuut, bijgesteld op basis van de bloedgaswaarden) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie te wijten aan chronische obstructieve blokkering in de luchtwegen of andere oorzaken, gezien deze patiënten afhankelijk zijn van hypoxie als ademhalingsprikkel.

Chronische respiratoire insufficiëntie veroorzaakt door chronische obstructieve longziekte (COPD) of andere aandoeningen:
De behandeling wordt aangepast op basis van de bloedgaswaarden. Zuurstof moet worden voorgeschreven om een streefverzadiging van 88-92% te bereiken of een patiënt-specifiek streefbereik voor patiënten met een risico op hypercapnische ademhalingsmoeilijkheden. Tijdens een stabiele periode van de ziekte moeten de CO_2-concentraties tweemaal per 3-4 weken of driemaal per maand worden gecontroleerd, omdat CO_2-concentraties tijdens zuurstoftoediening kunnen stijgen (hypercapnie of hypercapnische ademhalingsinsufficiëntie) (zie rubriek 4.4).

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).

Patiënten met ernstige astmacrisis, pulmonale trombo-embolie, pneumonie, alveolaire fibrose:
De behandeling met een hoge zuurstofconcentratie (> 60%) is geïndiceerd voor korte periodes.

Kunstmatig beademde patiënten:
Als zuurstof met andere gassen wordt gemengd, mag de zuurstoffractie in het geïnhaleerde gasmengsel (FiO_2) niet onder de 21% vallen. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhaleerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en doeltreffendheid van zuurstof bij kinderen in alle leeftijdsgroepen is duidelijk bepaald. De doseringsinstructies voor de pediatrische populatie zijn dezelfde als voor volwassenen, behalve voor pasgeborenen (voldragen, bijna voldragen en te vroeg geboren).

Bij pasgeborenen kan in uitzonderlijke gevallen tot 100% zuurstof worden toegediend, maar de behandeling moet nauwlettend worden gecontroleerd. De laagste efficiënte dosis dient gezocht te worden. Zuurstofconcentraties in de inademingslucht boven 40% dienen te worden vermeden vanwege het risico op oogbeschadiging (retinopathie) of longcollaps.
De zuurstofdruk in arterieel bloed moet nauwlettend worden gecontroleerd en moet onder 13,3 kPa (100 mmHg) worden gehouden. Fluctuaties in de zuurstofsaturatie dienen vermeden te worden. Als bovendien grote variaties in de oxygenatie worden voorkomen, kan het risico van oogbeschadiging worden gereduceerd (zie ook rubrieken 4.4 en 4.8).

Clusterhoofdpijn
Bij clusterhoofdpijn wordt 100% zuurstof toegediend met een stroomsnelheid van 7 liter/minuut gedurende 15 minuten via een nauw aansluitend gezichtsmasker. De behandeling dient te starten 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 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).
Compressie en decompressie moeten langzaam worden uitgevoerd, volgens de algemeen aanvaarde procedures, om het risico van drukgerelateerde schade (barotrauma) in anatomische holten die lucht bevatten en die in verbinding staan met de buitenwereld te voorkomen.
Elke behandelingssessie duurt 45 tot 300 minuten, afhankelijk van de indicatie.
Acute hyperbare zuurstoftherapie kan soms slechts één of twee sessies duren, terwijl chronische therapie tot 30 of meer sessies kan duren. 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%) 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 ≥ 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 zuurstoftherapieën, 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.

Luchtembolie
De dosering wordt aangepast aan de klinische toestand en de bloedgaswaarden van de patiënt. De streefwaarden zijn: $PaO_2 > 8$ kPa, of 60 mmHg, hemoglobinesaturatie > 90%.

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

Clostridiale myonecrose
Het wordt aanbevolen om een 90 minuten durende behandeling te geven bij 3,0 atmosfeer gedurende de eerste 24 uur, gevolgd door tweemaal daagse behandelingen gedurende 4-5 dagen tot klinische verbetering wordt waargenomen.

Pediatrische populatie
Hyperbare zuurstoftherapie kan worden toegepast bij kinderen van elke leeftijd. De duur en de frequentie van de behandeling worden bepaald door de behandelende arts, rekening houdend met de lichamelijke toestand en de ziektestatus van de patiënt.

Wijze van toediening

Normobare zuurstoftherapie
Zuurstof wordt toegediend via de inademingslucht, bij voorkeur met speciale apparatuur (bijv. een neuskatheter of gezichtsmasker). De zuurstof verlaat de patiënt via de uitademingslucht en vermengt 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).
Als de patiënt niet zelfstandig kan ademhalen, kan kunstmatige ademhalingsondersteuning worden toegepast. Daarnaast kan zuurstof rechtstreeks in de bloedstroom worden geïnjecteerd met behulp van een zogenaamde oxygenator die als een kunstlong fungeert en voor een betere zuurstofoverdracht zorgt om de bloedgaswaarden binnen een klinisch aanvaardbaar bereik te houden. 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. Het gebruik van extracorporale gaswisselaars maakt oxygenatie en decarboxylatie mogelijk zonder de schadelijke effecten waarmee agressieve beademingsstrategieën gepaard gaan.
Nadat de longfunctie is hersteld, worden de extracorporale bloed- en gasstroom verminderd en uiteindelijk stopgezet.

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.

Voor bijzondere maatregelen voor en na gebruik, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Hyperbare zuurstoftherapie
- onbehandelde pneumothorax, inclusief een beperkt behandelde pneumothorax (zonder thoraxdrain)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met ademhalingsinsufficiëntie
Bij patiënten met ademhalingsinsufficiëntie die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling, moeten lage concentraties zuurstof gebruikt worden. In dergelijke gevallen moet de

behandeling nauwkeurig worden gecontroleerd door middel van meting van de arteriële zuurstofdruk (PaO_2) of door oximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO_2)) en door middel van klinische beoordeling.

Hoge zuurstofconcentraties moeten worden toegediend voor de kortst mogelijke tijd noodzakelijk voor het bereiken van het gewenste resultaat, en moeten worden gecontroleerd door herhaalde metingen van de arteriële gasdruk (PaO_2) of van de perifere zuurstofsaturatie van hemoglobine (SpO_2) en door middel van klinische beoordeling.

Patiënten met risico op hypercapnische ademhalingsinsufficiëntie (hypercapnie)
Bijzondere voorzorg is geboden bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor de kooldioxide in arterieel bloed of met risico op hypercapnische ademhalingsinsufficiëntie ("hypoxische training") (bijvoorbeeld patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD), cystische fibrose, ziekelijke obesitas, deformatie van de borstwand, neuromusculaire aandoeningen, overdosis respiratoire depressiva). Aanvullende zuurstoftoediening kan respiratoire depressie veroorzaken en een verhoging van $PaCO_2$ en daaruit voortvloeiende symptomatische respiratoire acidose (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten moet de zuurstoftherapie zorgvuldig getitreerd worden. De te bereiken 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 te bereiken 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 nog werkzame zuurstofconcentratie worden toegediend voor het bereiken van een voor pasgeborenen geschikte oxygenatie. Bij te vroeg geborenen en pasgeborenen kan een verhoging van PaO_2 leiden tot prematurenretinopathie (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 4.9), chronische longziektes en intraventriculaire bloedingen. Aanbevolen wordt om de reanimatie van matig-prematuren of bijna-voldragen pasgeborenen te starten met lucht in plaats van 100% zuurstof. Voor te vroeg geborenen zijn de optimale zuurstofconcentratie en de doelwaarde voor zuurstof niet exact bekend. Eventuele aanvullende zuurstoftoediening moet nauwlettend worden gecontroleerd en geleid worden door oximetrie.

Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie dient te worden toegediend door daartoe gekwalificeerd personeel.
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 hogedrukkamer kunnen opsluitingsangst en claustrofobie optreden. De baten-risicoverhouding van hyperbare zuurstoftherapie moet bij patiënten met claustrofobie, hevige angst en psychose grondig beoordeeld worden.

Diabetespatiënten
Hyperbare zuurstoftherapie kan interfereren met het glucosemetabolisme. De vasoconstrictieve effecten van hyperbare therapie kunnen ook de subcutane absorptie van insuline nadelig beïnvloeden en bij de patiënt hypoglykemie veroorzaken. De arts kan ook overwegen om bloedglucosewaarden te controleren tussen twee hyperbare therapiesessies.

Ademhalingsstoornissen
Vanwege de decompressie aan het einde van de hyperbare sessie neemt het gasvolume toe, terwijl de druk in de hogedrukkkamer 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 hyperbare zuurstoftherapie-sessie voort te zetten (zie rubriek 4.3).

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

Coronaire hartziekte
De baten-risicoverhouding van hyperbare zuurstoftherapie moet bij patiënten met coronaire hartziekte grondig beoordeeld worden. Bij patiënten met een acuut coronair syndroom of een acuut myocardinfarct, die ook hyperbare zuurstoftherapie nodig hebben, zoals in geval van CO-intoxicatie, moet hyperbare zuurstoftherapie zeer voorzichtig gebruikt worden in verband met het vaatvernauwende potentieel van hyperoxie in de coronaire circulatie.

Arteriële hypertensie
Hyperbare zuurstoftherapie 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 onschuldig. Hoe dan ook moet bij het onderwerpen aan hyperbare therapie van patiënten die lijden aan arteriële hypertensie zorg worden gedragen, in het bijzonder in geval van gebruikers van calciumkanaalblokkers en bètablokkers.

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 verstoring van de perfusie en beperkte tijd zijn vastgesteld als een potentiële bron van problemen bij patiënten met glaucoom. De baten-risicoverhouding van hyperbare zuurstoftherapie 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 hyperbare zuurstoftherapie is voorzichtigheid en een grondige beoordeling van de baten-risicoverhouding van hyperbare zuurstoftherapie geboden bij patiënten met sinusitis, oorontsteking, chronische rinitis, laryngocele, mastoïdholte, vestibulair syndroom, gehoorverlies en recente chirurgie van het middenoor.

In verband met de door hyperbare zuurstoftherapie geïnduceerde hyperoxie, moet de baten-risicoverhouding van hyperbare zuurstoftherapie grondig beoordeeld worden bij patiënten met:
- Een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen
- Onbehandelde hoge koorts

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 van geneesmiddelen zoals bleomycine (ook als de zuurstof diverse jaren na de oorspronkelijke bleomycine-geïnduceerde longschade wordt toegediend), amiodaron, nitrofurantoïne en met intoxicatie door paraquat.
Tenzij de patiënt hypoxemisch is, moet aanvullende zuurstoftoediening vermeden worden.

Zuurstof kan ook respiratoire depressie door alcohol verergeren.

In aanwezigheid van zuurstof oxideert stikstofmonoxide, waarbij snel derivaten worden gevormd die irriterend zijn voor het bronchiolaire epitheel en het alveolo-capillaire membraan. Stikstofdioxide (NO_2) 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 O_2.
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

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

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 bij mannen of vrouwen.

Hyperbare zuurstoftherapie
Zwangerschap
Uit onderzoek bij 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.
Er zijn enkel beperkte data met betrekking tot hyperbare zuurstoftherapie tijdens de zwangerschap. De toepassing van hyperbare therapie tijdens de zwangerschap kan oxidatieve stress veroorzaken door een teveel aan zuurstof, wat schadelijk kan zijn voor de foetus. Een hyperbare behandeling dient niet toegepast te worden tijdens de zwangerschap voor niet-acute aandoeningen. In geval van ernstige koolmonoxidevergiftiging lijkt de risico-batenanalyse geruststellend te zijn wat het gebruik van hyperbare zuurstoftherapie betreft.

Borstvoeding
Er zijn geen nadelige effecten van hyperbare zuurstoftherapie op borstvoeding bekend.

Vruchtbaarheid
Onderzoeken bij dieren wijzen op een mogelijk effect van blootstelling aan verhoogde zuurstofdruk op de mannelijke vruchtbaarheid: mannelijke dieren ontwikkelden atrofie van de testikels en tekenen van defecte spermatogenese.

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

Patiënten moeten vermijden te gaan rijden of machines te bedienen tot alle negatieve effecten voor de aandacht en de alertheid volledig zijn verdwenen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Verschillende weefsels vertonen een verschillende gevoeligheid voor hyperoxemie, waarbij de longen, de hersenen en de ogen het meest gevoelig zijn.
De gemelde respiratoire effecten bij hyperbare zuurstoftherapie zijn over het algemeen vergelijkbaar met de effecten die optreden tijdens normobare zuurstoftherapie, maar de tijd tot het optreden van de symptomen is korter.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in de onderstaande tabellen worden vermeld, worden gepresenteerd per systeem-orgaanklasse (SOC) en per frequentie.
De frequentie is als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen met betrekking tot normobare zuurstoftherapie

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Zelden (1/1.000 tot <1/100)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Atelectase	Pulmonaire toxiciteit: • Tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest) • Interstitieel oedeem • Pulmonaire fibrose Verergering van hypercapnie bij patiënten met chronische hypercapnie behandeld met extreem hoge FiO_2 • Hypoventilatie • Respiratoire acidose • Ademhalingsmoeilijkheden
Oogaandoeningen	Premature retinopathie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Droge slijmvliezen, plaatselijke irritatie en ontsteking van het slijmvlies

Bijwerkingen met betrekking tot hyperbare zuurstoftherapie

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Dyspneu	Ademhalings-aandoeningen
Zenuwstelsel-aandoeningen		Toevallen			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Gelokaliseerde spiersamentrekkingen

	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥1/1.000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn		Trommel-vlies-perforatie		Duizeligheid, Gehoorverlies, Acute sereuze otitis media, Tinnitus
Maagdarmstelsel-aandoeningen					Misselijkheid
Psychische stoornissen					Abnormaal gedrag
Oogaandoeningen	Progressieve myopie				Verminderd perifeer zicht; Wazig zicht; Cataract
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties	Barotrauma (paranasale sinussen, oor, longen, tanden etc.)				
Voedings- en stofwisselings-stoornissen				Hypoglycemie bij diabetici	

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 hoge zuurstofconcentratie in de ademlucht/-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 geleverd met de fractie ademgas, kan een ineenkrimping van de alveoli optreden (ontwikkeling van atelectase). De ontwikkeling van atelectatische gebieden van de longen leidt tot een risico op verminderde arteriële zuurstofsaturatie, 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 medicatie-geïnduceerde 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 blijf om perifere chemoreceptoren te stimuleren.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel
Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel kan worden waargenomen bij de parameters van hyperbare zuurstoftherapie. 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. Verlengde blootstelling kan leiden tot duizeligheid en misselijkheid, gevolgd door veranderd gedrag (angst, verwarring, prikkelbaarheid) en tenslotte 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 gerelateerd aan hyperbare zuurstoftherapie
- Ongewenste effecten van hyperbare zuurstoftherapie zijn barotrauma of de gevolgen van meervoudige en snelle compressies/decompressies. De meeste ervan zijn niet specifiek voor het gebruik van zuurstof en kunnen optreden bij de met zuurstof behandelde patiënten, maar ook bij de ondersteunende zorgverleners in hyperbare omgevingslucht. 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 refractie-index van de lens gesuggereerd. De meeste gevallen waren spontaan herstelbaar. Het risico op onherstelbaarheid neemt echter na meer dan 100 hyperbare therapieën toe. Na het onderbreken van hyperbare zuurstoftherapie 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 drempel voor het aantal hyperbare zuurstoftherapie-sessies, periodes of duur kan niet geschat worden. Deze varieerde tussen 8 en meer dan 150 sessies.
Retinopathie bij te vroeg geborenen: zie hieronder.

Pediatrische patiënten
Bij te vroeg geborenen onderworpen aan hoge zuurstofconcentraties kan prematurenretinopathie (retrolentale fibroplasie) optreden.

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. Effecten kunnen zowel de longen als het centraal zenuwstelsel treffen. Pulmonale toxiciteit resulteert gewoonlijk uit verlengde of herhaalde blootstelling. De symptomen omvatten hoesten, ademnood (dyspneu) en pijn op de borst. Er kan ook een vermindering van de vitale capaciteit optreden; alveolaire collaps, longoedeem en een

algemene ontsteking van de longweefsels (pneumonitis) zijn ook gemeld.

Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel wordt meestal pas waargenomen na blootstelling aan hoge partiële drukken. Visusveranderingen, misselijkheid, duizeligheid en verwardheid behoren tot de eerste tekenen van CNS-toxiciteit. Toevallen zijn de meest dramatische tekenen van zuurstofvergiftiging, maar zijn omkeerbaar als de geïnspireerde PO_2 wordt verlaagd.
Visusveranderingen bij hyperbare zuurstoftherapie omvat myopie, wazig zien en verminderd perifeer gezichtsveld (tunnelzicht); deze verschijnselen zijn echter omkeerbaar na beëindiging van de therapie.

Pediatrische populatie
Toxiciteit bij pasgeborenen: bij premature kinderen die aan een hoge zuurstofconcentratie worden blootgesteld, kan prematurenretinopathie optreden.

Patiënten met chronische longziekte
Ademloze patiënten worden vaak behandeld met 100% zuurstof, maar dit kan schadelijk zijn bij patiënten met chronische longaandoeningen. Bij COPD en bij patiënten met misvormingen van de borstwand of spier- en skeletaandoeningen kunnen hoge concentraties ingeademde zuurstof leiden tot kooldioxide-retentie (hypercapnie) en acute respiratoire acidose, wat op zijn beurt kan leiden tot orgaanstoornissen. Een snelle toename van kooldioxide kan angst, dyspneu, verwardheid, psychose en hallucinaties veroorzaken en kan tot coma leiden.

Maatregelen in geval van overdosering
In geval van zuurstofintoxicatie als gevolg van hyperoxie moet de zuurstoftherapie worden verminderd of, indien mogelijk, worden onderbroken en moet een symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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.

Normobare zuurstoftoediening
Iedere ontoereikende zuurstoftoevoer leidt tot de stopzetting van het aerobe metabolisme en de oxidatieve fosforylering, de uitputting van hoogenergetische verbindingen en cellulaire disfunctie. De toediening van extra zuurstof bij hypoxie-patiënten zal de zuurstoftoevoer naar de lichaamsweefsels verbeteren en de gevolgen van een ontoereikende zuurstoftoevoer voorkomen. Door de zuurstoffractie in het ingeademde lucht/gasmengsel te verhogen, stijgt de partiële drukgradiënt die het transport van zuurstof naar de cellen regelt.
De toediening van extra zuurstof aan patiënten met hypoxie verbetert de toevoer van zuurstof naar de lichaamsweefsels.

Hyperbare therapie
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.

Risico op hyperoxemie
Er zijn steeds meer aanwijzingen dat hoge zuurstofniveaus (hyperoxemie) nadelig kunnen zijn, vooral voor normale, niet-zieke vasculatuur, als gevolg van de verminderde lokale bloedstroom die wordt veroorzaakt door het vasoconstrictor effect van hyperoxemie.

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 (meestal gebonden aan hemoglobine) wordt via het systemische circulatiesysteem naar alle lichaamsweefsels getransporteerd. Slechts een zeer klein gedeelte van de zuurstof in het bloed wordt vrij opgelost in het plasma.
Zuurstof is een essentieel bestanddeel bij de opwekking van energie in het intermediaire celmetabolisme – aerobe ATP-productie in de mitochondriën. Vrijwel alle zuurstof die door het lichaam wordt opgenomen, wordt uitgeademd als kooldioxide dat bij dit intermediaire mechanisme ontstaat.

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. Langdurige hyperbare zuurstoftherapie tijdens de dracht bij muizen, ratten en hamsters was foetotoxisch en teratogeen. Andere dierexperimenten duidden erop dat blootstelling aan hyperbare zuurstof op een lager niveau geen nadelige gevolgen had voor de ontwikkeling. Onderzoek bij ratten wijst op een mogelijk effect van blootstelling aan hyperbare zuurstof op de mannelijke vruchtbaarheid; mannelijke dieren ontwikkelden atrofie van de testikels en tekenen van defecte spermatogenese. 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

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

Vloeibaar medicinaal zuurstof kan tot 6 maanden na de vervaldatum, vermeld op het mobiel cryogeen vat, bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vloeibaar medicinaal zuurstof
Bewaar het mobiel cryogeen vat in een goed geventileerde ruimte.
Bewaren beneden 50°C.
Stel het mobiel cryogeen vat niet bloot 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.
Bewaren met de kranen gesloten en, indien van toepassing, afgedekt met de beschermdop en afsluitkap.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Vloeibare medicinale zuurstof wordt verpakt in vaten van adequaat geïsoleerd roestvrij staal, mobiele cryogene vaten genoemd.

Er wordt één type vat gebruikt:
- Mobiel cryogeen vat (patiëntenreservoir *of* patiëntentank *of* basiseenheid)

De capaciteit van de vaten bedraagt 31,2 liter (mobiele cryogene vaten).

Omvang	Capaciteit voor vloeibare zuurstof in liter (totaal)	Gewicht (kg)	Verdampings-niveau (O_2)	Equivalent gehalte aan zuurstofgas in m^3 bij 1 atm en 15°C
31,2 liter (mobiele *cryogene vaten*)	31,2	Leeg: 20,41 Vol (O_2): 54,42	1,6%	26 m^3

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De fysische vorm waarin Zuurstof Oxycure, 100% v/v, medicinaal gas, cryogeen, geleverd wordt, is niet bedoeld voor gebruik.
Medicinaal gas wordt na vergassing gebruikt voor normobare en hyperbare zuurstoftherapie.

Gebruiksklaar maken
Gebruik enkel doseersystemen die bedoeld zijn medicinale zuurstof.
Controleer of de automatische koppeling of het doseersysteem schoon is en of de pakkingen in orde zijn. Gebruik nooit gereedschap op druk-/stroomregelaars die bedoeld zijn voor handmatige aansluiting, omdat dit de koppeling kan beschadigen.
Open de klep langzaam – ten minste een halve slag.
Controleer op lekkage volgens de instructies die met de regulator meegeleverd werden.
In geval van lekkage: sluit de klep en koppel de regulator af. Markeer defecte vaten, sla ze apart op en bezorg ze terug aan de leverancier.

Gebruik
Roken en open vuur zijn ten strengste verboden in ruimten waar zuurstoftherapie wordt toegepast.
Sluit het apparaat af in geval van brand of als het niet wordt gebruikt.
In geval van brand in veiligheid brengen.
Grotere vaten moeten worden vervoerd door middel van daarvoor bestemde transportmiddelen.
Besteed bijzondere aandacht aan de aangesloten toestellen die niet per ongeluk mogen worden losgemaakt.
Wanneer het vat leeg is, daalt de gasstroom. Sluit de uitgangsklep en verwijder eventuele koppelingen nadat de druk is weggevallen.

Brandgevaar:
Zuurstof is een oxidatiemiddel en bevordert de verbranding. Telkens wanneer zuurstof wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op ontbranding:

- Risico van brand in thuisomgeving: waarschuw patiënten en verplegend personeel voor het risico op brand in de aanwezigheid van andere ontstekingsbronnen (rook, vlammen, vonken, fornuizen, ovens, enz.) en / of licht ontvlambare stoffen, met name vettige stoffen (oliën, vetten, crèmes, zalven, smeermiddelen, enz.). Alleen producten op waterbasis mogen worden gebruikt op de handen en het gezicht of in de neus bij het gebruik van zuurstof.
- Risico op brand in een medische omgeving: dit risico neemt toe tijdens procedures waarbij gebruik wordt gemaakt van diathermie of behandeling van defibrillatie en elektroconversie.
- Er zijn thermische brandwonden gemeld door toevallige branden in aanwezigheid van zuurstof.

Omgaan met cilinders:
Waarschuw verplegend personeel en iedereen die met medicinale zuurstofflessen omgaat dat cilinders met zorg moeten worden gehanteerd om schade aan de apparatuur, met name aan het ventiel, te voorkomen. Beschadiging van de apparatuur kan leiden tot een obstructie van de uitlaat en/of onjuiste weergave van informatie op de manometer voor het resterende zuurstofgehalte en de van toedieningssnelheid, waardoor onvoldoende zuurstof wordt toegediend.

Vrieswonden door direct contact met vloeibare zuurstof
Zuurstof wordt vloeibaar bij ongeveer -183°C. Bij dergelijke lage temperaturen kan contact van vloeibare zuurstof met de huid of de slijmvliezen vrieswonden veroorzaken. Bij het werken met cryogene vaten moeten speciale veiligheidsmaatregelen worden genomen: er moet geschikte beschermende kleding worden gedragen (bijv. handschoenen, veiligheidsbril, losse kleding en een broek die de schoenen bedekt). Als vloeibare zuurstof in contact komt met de huid of ogen, spoel de getroffen plaats(en) dan met lauw water of breng koud verband aan. Roep onmiddellijk medische hulp in.

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

Oxycure sa-nv
Business Park
Léopold Génicot 9
B-5380 Fernelmont
België

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

RVG 127977

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juli 2022
Datum van laatste verlenging: 10 maart 2027

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 9 augustus 2026