

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mediox inhalatiegas, medicinaal gas, samengeperst 100% v/v

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zuurstof (O<sub>2</sub>) 100% v/v

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:

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

#### Hyperbare zuurstoftherapie:

- Behandeling van ernstige koolmonoxidevergiftiging. (Bij koolmonoxidevergiftiging is hyperbare zuurstoftherapie essentieel bij patiënten die het bewustzijn hebben verloren, neurologische verschijnselen, cardiovasculaire disfunctie of ernstige acidose hebben of zwanger zijn (allemaal ongeacht COHb-gehaltes)).
- Behandeling van decompressieziekte, of lucht-/gas embolie van andere oorsprong.
- Als ondersteunende behandeling bij osteoradionecrose.
- Als ondersteunende behandeling bij clostridiale myonecrose (gasgangreen).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Het medicinale gas zuurstof 100% is bedoeld voor inhalatie of kunstmatige toediening in de longen na verdamping. Er dient zorg te worden gedragen voor de bevochtiging en eventuele verwarming van de zuurstof, teneinde irritatie van de slijmvliezen te voorkomen.

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

Hypoxemie betreft een toestand waarbij de arteriële partiële zuurstofdruk (PaO<sub>2</sub>) lager is dan 10 kPa (<70 mmHg). Een zuurstofdruk niveau 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 zuurstoftherapie te starten hangt af van de ernst van de hypoxemie en het individuele tolerantieniveau van de patiënt.

In alle gevallen is het doel van de zuurstoftherapie om een PaO<sub>2</sub> van >60 mmHg (7,96 KPa) of een zuurstofsaturatie in het arteriële bloed van ≥ 90% te handhaven. Indien zuurstof verdund met een ander gas wordt toegediend dan moet de zuurstofconcentratie in de inademingslucht (FiO<sub>2</sub>) ten minste 21% zijn.

### Zuurstoftherapie bij normale druk (Normobare zuurstoftherapie)

Toediening van zuurstof moet voorzichtig gebeuren. De dosis moet worden aangepast aan de individuele behoefte van de patiënt, de zuurstofspanning moet boven de 8,0 kPa (60 mmHg) blijven en zuurstofsaturatie van hemoglobine moet >90% zijn. Regelmatige controle van arteriële zuurstofspanning (PaO<sub>2</sub>) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO<sub>2</sub>)) en klinische beoordeling zijn noodzakelijk. Het doel is altijd de laagst mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademingslucht voor de individuele patiënt te gebruiken; dit is de laagste dosis om een druk van 8 kPa (60 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 genoemde duur:

Tot 100% minder dan 6 uur

60-70% 24 uur

40-50% gedurende de tweede periode van 24 uur

Zuurstof is potentieel toxisch na 2 dagen in concentraties hoger dan 40%.

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

De behandeling met zuurstof met lage concentratie is geïndiceerd bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie als gevolg van chronische obstructie van de luchtwegen of andere oorzaken. De zuurstofconcentratie mag niet hoger zijn dan 28%, voor sommige patiënten kan 24% al excessief zijn.

Toediening van hogere zuurstofconcentraties (in sommige gevallen tot 100%) is mogelijk, hoewel het bij gebruik van de meeste toedieningssystemen erg moeilijk is om concentraties van > 60% (80% bij kinderen) te bereiken.

- **Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie:**

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

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

De behandeling wordt afgestemd op basis van de bloedgaswaarden. Arteriële partiële zuurstofdruk (PaO<sub>2</sub>) moet >60 mmHg (7,96 kPa) zijn en de zuurstofsaturatie in het arteriële bloed ≥90%. De meest gebruikte toedieningssnelheid is 1 tot 3 liter per minuut gedurende 15 tot 24 uur per dag, ook tijdens de REM-slaap (de meest hypoxemiegevoelige periode van de dag). Tijdens een stabiele periode van de ziekte moeten de CO<sub>2</sub>-concentraties tijdens de zuurstoftoediening twee keer per 3 tot 4 weken of 3 maal per maand worden gecontroleerd, omdat CO<sub>2</sub>-concentraties tijdens zuurstoftoediening kunnen stijgen (hypercapnie).

- **Patiënten met acute respiratoire insufficiëntie:**

Zuurstof moet met een snelheid van 0,5 tot 15 liter per minuut worden toegediend; de stroomsnelheid moet op basis van de bloedgaswaarden worden afgesteld. In noodgevallen zijn bij patiënten met ernstige ademhalingsmoeilijkheden aanzienlijk hogere doses (tot 60 liter per minuut) nodig.

- **Patiënten die worden beademd:**

Als zuurstof wordt gemengd met andere gassen, moet de zuurstofconcentratie in het geïnhalerde mengsel (FiO<sub>2</sub>) op ten minste 21% gehouden worden. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhalerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%.

- **Pasgeborenen:**

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

- Clusterhoofdpijn:

Bij clusterhoofdpijn wordt via een nauwsluitend gezichts masker gedurende 15 minuten 100% zuurstof toegediend met een stroomsnelheid van 7 liter per minuut. De behandeling dient te starten bij aanvang van een crisis.

### Hyperbare zuurstoftherapie

Dosering en druk moeten altijd worden afgestemd op de klinische toestand van de patiënt en de behandeling mag alleen worden gegeven op doktersadvies. Hieronder volgen enkele aanbevelingen gebaseerd op de huidige stand van kennis.

Hyperbare zuurstoftherapie wordt gegeven onder druk van meer dan 1 atmosfeer (1,013 bar) tussen 1,4 en 3,0 atmosfeer (meest gebruikelijk is een druk tussen de 2 en 3 atmosfeer). Hyperbare zuurstof wordt in een speciale drukkamer toegediend. Zuurstoftherapie bij hoge druk kan ook worden toegediend met behulp van een nauwsluitend gezichts masker met een kap over het hoofd of via een tracheabuis.

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

Acute hyperbare zuurstoftherapie houdt soms maar één of twee sessies in, maar chronische therapie kan 30 of meer sessies vergen. Indien nodig kunnen de sessies 2 tot 3 keer per dag herhaald worden.

- Koolmonoxidevergiftiging:

Na koolmonoxidevergiftiging moet zo snel mogelijk zuurstof worden gegeven in hoge concentraties (100%) totdat de carboxyhemoglobineconcentratie is gedaald tot beneden de gevaarlijke niveaus (ongeveer 5%). Hyperbare zuurstoftherapie (beginnend met 3 atmosfeer) is geïndiceerd bij patiënten met acute CO-vergiftiging of met blootstellingsintervallen van >24 uur. Daarnaast is hyperbare zuurstoftherapie ook geboden bij zwangere patiënten, patiënten met bewustzijnsverlies of bij patiënten met hogere carboxyhemoglobineconcentraties. Normobare zuurstoftherapie mag niet worden gebruikt tussen opeenvolgende zuurstofbehandelingen omdat dit kan bijdragen tot toxiciteit.

Hyperbare zuurstoftherapie lijkt ook te helpen bij uitgestelde behandeling van CO-vergiftiging middels diverse behandelingen met zuurstof in lage doseringen.

- Patiënten met decompressieziekte:

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

- Patiënten met lucht embolie:

In dit geval wordt de dosis aangepast aan de klinische toestand van de patiënt en de bloedgaswaarden. De doelwaarden zijn: PaO<sub>2</sub> >8 kPa, of 60 mmHg, hemoglobinesaturatie >90%.

- Patiënten met osteoradionecrose:

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

- Patiënten met clostridiale myonecrose:

Aangeraden wordt een 90 minuten durende behandeling te geven bij 3 atmosfeer in de eerste 24 uur, gevolgd door een tweemaal daagse behandeling gedurende 4 tot 5 dagen tot klinische verbetering zichtbaar is.

## Wijze van toediening

### Normobare zuurstoftherapie

Zuurstof wordt toegediend via de inademiingslucht, bij voorkeur via speciale apparatuur (Bijvoorbeeld: neuskatheter of gezichtsmasker.) Bij deze apparatuur wordt de zuurstof toegediend met de inademiingslucht. Bij uitademing verlaat het uitgeademde gas dan met eventuele overtollige zuurstof de patiënt en vermengt het zich met de omringende lucht ("non-rebreathing"-systeem).

Tijdens anesthesie worden vaak speciale systemen gebruikt met teruginademiings- of kringloopsysteem waarbij de uitgeademde lucht opnieuw wordt ingeademd ("rebreathing"-systeem).

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

Zuurstof kan tevens direct in het bloed worden gebracht met behulp van een zogenaamde oxygenator. Het gebruik van extracorporale gasuitwisselaars maken oxygenatie en carboxylatie mogelijk zonder de schade die samengaat met agressieve beademingsstrategieën. De oxygenator, die als een kunstmatige long functioneert, biedt verbeterde zuurstoftransport en daardoor blijven bloedgaswaarden binnen de klinisch aanvaardbare grenzen. Nadat de longfunctie hersteld is wordt de extracorporale bloed- en gasstroom verminderd en uiteindelijk gestopt.

Dit is onder andere mogelijk bij hartchirurgie met een cardio-pulmonair by-pass systeem en onder andere omstandigheden waarbij extracorporale circulatie, zoals acute respiratoire insufficiëntie, nodig is.

### Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie wordt gegeven in een speciaal geconstrueerde drukkamer die is ontworpen voor hyperbare zuurstoftherapie en waarin de druk kan worden verhoogd tot 3 keer de atmosferische druk. Hyperbare zuurstoftherapie kan tevens worden gegeven via een zeer nauwsluitend gezichtsmasker, met een kap die rond het hoofd sluit of door een tracheabuis.

### Veilig gebruik

Aansluitingen voor slangen, ventielen enz. moeten schoon en droog zijn. Indien nodig, reinigen volgens de instructies van de leverancier, gebruik hiervoor geen oplosmiddelen.

Gebruik geen olie of vet op de afsluiter of de bijbehorende apparatuur.

Houd de container uit de buurt van open vuur.

Niet roken tijdens het gebruik van zuurstof.

## 4.3 Contra-indicaties

### Normobare zuurstoftherapie:

Geen

### Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):

Niet-gedraineerde/onbehandelde pneumothorax (zie rubriek 4.4)

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hoge zuurstofconcentraties moeten worden toegediend gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om het gewenste resultaat te bereiken en moeten worden gemonitord door middel van herhaalde controle van de arteriële gasdruk ( $\text{PaO}_2$ ) of perifere zuurstofsaturatie van hemoglobine ( $\text{SpO}_2$ ) en klinische beoordeling.

### **Patiënten met een risico op hypercapnisch respiratoir falen:**

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde gevoeligheid voor de koolstofdioxidespanning in arterieel bloed of met een risico op hypercapnisch respiratoir falen ('hypoxic drive') (bijv. patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD), cystische fibrose, morbide obesitas, borstwandmisvormingen, neuromusculaire aandoeningen, overdosis van ademhalingsonderdrukkende geneesmiddelen). De toediening van extra zuurstof kan ademhalingsdepressie veroorzaken en een stijging van de  $\text{PaCO}_2$  gevolgd door symptomatische respiratoire acidose (zie rubriek 4.8). Bij deze patiënten moet de zuurstoftherapie zorgvuldig worden

getitreerd; de streefwaarde voor de zuurstofsaturatie kan lager zijn dan bij andere patiënten en de zuurstof moet met een lage stroomsnelheid worden toegediend.

**Speciale voorzichtigheid is geboden bij patiënten met longletsel door bleomycine:** de longtoxiciteit van hooggedoseerde zuurstoftherapie kan longletsel versterken, zelfs bij toediening diverse jaren na het initiële longletsel door bleomycine en de streefwaarde voor de zuurstofsaturatie kan lager zijn dan bij andere patiënten (zie rubriek 4.5).

**Pediatrische patiënten:**

Vanwege de hogere gevoeligheid van pasgeborenen voor extra zuurstof moet naar de laagste effectieve concentratie worden gestreefd om een toereikende oxygenatie te bereiken die passend is voor neonaten (zie rubriek 4.2).

Bij premature en pasgeboren zuigelingen kan een verhoogde PaO<sub>2</sub> leiden tot prematurenretinopathie (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen om reanimatie van atermen of bijna atermen neonaten te starten met lucht in plaats van met 100% zuurstof. Voor premature zuigelingen zijn de optimale concentratie en streefwaarde voor zuurstof niet precies bekend. Extra zuurstof, indien nodig, wordt dan nauwlettend gemonitord op geleide van pulsoximetrie.

**Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):**

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

De druk moet langzaam worden opgehoogd en verlaagd om het risico van drukbeschadiging (barotrauma) te voorkomen.

Tijdens de HBOT-sessie in de behandelkamer kunnen zich opsluitingsangst en claustrofobie voordoen. De voordelen-risicoverhouding van HBOT dient zorgvuldig te worden beoordeeld bij patiënten met claustrofobie, hevige angst of psychose.

**Luchtwegaandoeningen:**

Vanwege de decompressie aan het eind van de hyperbare sessie neemt het gasvolume toe terwijl de druk in de kamer daalt; dit kan leiden tot gedeeltelijke pneumothorax of verergering van een onderliggende pneumothorax. Bij een patiënt met een niet-gedraineerde pneumothorax kan decompressie leiden tot de ontwikkeling van een spanningspneumothorax. In geval van pneumothorax moeten de pleuraholten voor de sessie worden gedraineerd en mogelijk moet de drainageprocedure tijdens de HBOT-sessie worden voortgezet (zie rubriek 4.3).

Bovendien moet, gezien het risico van gasexpansie tijdens de decompressiefase van HBOT, de risico-batenverhouding van HBOT zorgvuldig worden beoordeeld bij patiënten met onvoldoende gecontroleerde astma, longemfyseem, chronische obstructieve longziekte (COPD) of recente thoraxoperatie.

**Diabetespatiënten:** Er zijn meldingen van daling van de bloedglucosespiegel tijdens een HBOT-sessie. Het kan daarom wenselijk zijn om bij diabetespatiënten vóór de HBOT-sessie de bloedglucosespiegel te monitoren.

**Coronaire aandoeningen:** De risico-batenverhouding van HBOT dient zorgvuldig te worden beoordeeld bij patiënten met coronaire aandoeningen. Bij patiënten met een acuut coronair syndroom of acuut myocardinfarct die ook HBOT nodig hebben, zoals in geval van CO-vergiftiging, moet HBOT met voorzichtigheid worden toegepast vanwege de kans op vasoconstrictie door hyperoxie in de coronaire circulatie.

**Keel-, neus- en ooraandoeningen:** In verband met compressie/decompressie van HBOT zijn voorzichtigheid en zorgvuldige beoordeling van de risico-batenverhouding van HBOT geboden bij patiënten met sinusitis, otitis, chronische rinitis, laryngocele, mastoïdholte, vestibulair syndroom, gehoorverlies en recente operatie aan het middenoor.

In verband met hyperoxie geïnduceerd door HBOT, moet de risico-batenverhouding van HBOT zorgvuldig worden beoordeeld bij patiënten met:

- een voorgeschiedenis van toevallen, epilepsie
- ongecontroleerde hoge koorts

### **Brandgevaar:**

Zuurstof is een oxiderend product en bevordert verbranding. Wanneer er zuurstof wordt gebruikt, moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico van ontbranding.

- Brandgevaar in de thuisomgeving: patiënten en zorgverleners moeten ook worden gewaarschuwd voor brandgevaar in de nabijheid van andere ontstekingsbronnen (roken, vlammen, vonken, kookplaat, oven, enz.) en/of zeer brandbare stoffen, in het bijzonder vette substanties (oliën, vetten, crèmes, zalven, glijmiddelen, enz.). Op de handen en het gezicht of in de neus dienen tijdens het gebruik van zuurstof alleen producten op waterbasis te worden gebruikt.
- Brandgevaar in de medische omgeving: dit risico is verhoogd bij procedures waarbij diathermie, defibrillatie en elektroconversie wordt toegepast.
- Er kan brand ontstaan bij de klepopening (wrijvingswarmte).

Er zijn thermische brandwonden opgetreden door brandongevallen in aanwezigheid van zuurstof.

### **Omgaan met de cilinders:**

Zorgverleners en alle mensen die omgaan met cilinders met medicinale zuurstof, moeten worden gewaarschuwd over de noodzaak voorzichtig om te gaan met cilinders om beschadiging aan de apparatuur, met name de klep, te voorkomen. Beschadiging aan de apparatuur kan obstructie veroorzaken van de afvoeropening en/of verkeerde informatie weergegeven op de manometer over de nog aanwezige hoeveelheid zuurstof en de afgifte resulterend in ontoereikende of geen zuurstoftoediening.

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

Inhalatie van een hoge concentratie zuurstof kan de longtoxiciteit gerelateerd aan geneesmiddelen zoals bleomycine (zelfs als er een aantal jaren na het initiële door bleomycine geïnduceerde longletsel zuurstof wordt toegediend), amiodaron, nitrofurantoïne en bij vergiftiging met paraquat verergeren. Tenzij de patiënt hypoxisch is, moet toediening van extra zuurstof worden vermeden.

In aanwezigheid van zuurstof wordt stikstofoxide snel geoxideerd tot sterker oxiderende nitroderivaten met een irriterend effect op het bronchusepitheel en de alveolocapillaire membraan. Stikstofdioxide (NO<sub>2</sub>) is de belangrijkste gevormde verbinding. De oxidatiesnelheid is evenredig aan de initiële concentraties van stikstofoxide en zuurstof in de geïnhaleerde lucht, en aan de duur van het contact tussen NO en O<sub>2</sub>.

Er is sprake van brandgevaar in de aanwezigheid van andere ontstekingsbronnen (roken, vlammen, vonken, ovens, enz.) en/of zeer brandbare stoffen (oliën, vetten, crèmes, zalven, glijmiddelen, enz.) (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap:**

Bij experimenteel onderzoek met dieren is reproductietoxiciteit waargenomen na toediening van zuurstof bij verhoogde druk of in hoge concentratie (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend in hoeverre deze bevindingen relevant zijn voor de mens.

### **Normobare zuurstoftherapie:**

Zuurstof mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer dat noodzakelijk is, d.w.z. in geval van cruciale indicaties, bij vrouwen in kritieke toestand of met hypoxemie.

#### Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):

De hoeveelheid gedocumenteerde ervaring met de toepassing van HBOT bij zwangere vrouwen is beperkt, maar heeft een voordeel van HBOT aangetoond voor de foetus in geval van CO-vergiftiging bij zwangere vrouwen. In andere situaties moet HBOT met voorzichtigheid worden toegepast tijdens de zwangerschap aangezien de invloed op de foetus van een potentiële toename van oxidatieve stress door overmaat aan zuurstof niet bekend is. De toepassing van HBOT moet in dat geval bij elke individuele patiënt worden beoordeeld, maar is toelaatbaar in geval van cruciale indicaties tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding:

Zuurstoftherapie kan worden toegepast tijdens de periode van borstvoeding zonder risico voor de zuigeling.

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

#### Normobare zuurstoftherapie:

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

#### Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT):

Na HBOT zijn er zijn meldingen geweest van visus- en gehoorstoornissen die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

Verschillende weefsels vertonen een verschillende gevoeligheid voor hyperoxie, met als gevoeligste de longen, hersenen en ogen.

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

##### Respiratoire bijwerkingen:

- Bij omgevingsdruk verschijnen de eerste tekenen (tracheobronchitis, substernale pijn en droge hoest) al na 4 uur blootstelling aan 95% zuurstof. Binnen 8–12 uur blootstelling aan 100% zuurstof kan een verlaagde geforceerde vitale capaciteit voorkomen, maar ernstige letsels treden pas op bij een veel langere blootstelling. Interstitieel oedeem kan na 18 uur blootstelling aan 100% zuurstof worden waargenomen en kan leiden tot longfibrose. Bij HBOT gemelde respiratoire effecten komen in het algemeen overeen met die welke zich voordoen tijdens normobare zuurstoftherapie, maar de periode tot de eerste symptomen is korter.

- Bij hoge concentraties zuurstof in de/het inademingslucht/-gas is de concentratie/druk van stikstof verlaagd. Daardoor daalt de concentratie stikstof in weefsels en longen (de alveoli). Als zuurstof sneller uit de alveoli in het bloed wordt opgenomen dan het wordt aangevoerd in de inspiratoire gasfractie, kan er alveolaire collaps optreden (ontwikkeling van atelectase). De ontwikkeling van atelectatische delen van de longen leidt tot een risico van een slechtere arteriële zuurstofsaturatie van het bloed, ondanks een goede perfusie, door een gebrekkige gasuitwisseling in de atelectatische delen van de longen. De ventilatie-perfusieverhouding verslechtert, resulterend in een intrapulmonale shunt.

- Er kan een verandering optreden in de modaliteiten van de ventilatiecontrole bij patiënten met chronische ziekten gerelateerd aan chronische hypoxie en hypercapnie. Onder deze omstandigheden kan toediening van te hoge concentraties zuurstof respiratoire depressie veroorzaken, met inductie van verergerde hypercapnie, respiratoire acidose en uiteindelijke ademhalingsstilstand (zie rubriek 4.4).

#### Centraal zenuwstelseltoxiciteit:

- In de HBOT-setting kan centraal zenuwstelseltoxiciteit worden waargenomen. Centraal zenuwstelseltoxiciteit kan optreden wanneer patiënten 100% zuurstof inademen bij een druk hoger dan 2 absolute atmosfeer (ATA). Vroege uitingen zijn onder meer wazig zien, verminderd perifeer zicht, tinnitus, ademhalingsproblemen, gelokaliseerde spiertrekkingen met name bij ogen, mond, voorhoofd. Voortzetting van de blootstelling kan leiden tot vertigo en misselijkheid gevolgd door gedragsverandering (angst, verwardheid, prikkelbaarheid) en uiteindelijk tot gegeneraliseerde convulsies. De door hyperoxie geïnduceerde ontladingen zouden omkeerbaar zijn, niet leiden tot neurologische restschade en verdwijnen bij vermindering van de partiële druk van de ingeademde zuurstof.

#### Oogtoxiciteit:

In gevallen van multiple hyperbare behandelingen is progressieve myopie gemeld. Het mechanisme blijft onduidelijk maar er is een verhoogde brekingsindex van de lens gesuggereerd. De meeste gevallen verdwenen vanzelf. Na meer dan 100 behandelingen is er echter een grotere kans op onomkeerbaarheid. Na stopzetting van HBOT verdween de myopie meestal snel gedurende de eerste paar weken en daarna langzamer gedurende periodes die varieerden van verscheidene weken tot wel een jaar. De drempelwaarde voor het aantal HBOT-sessies, periodes of duur kan niet worden berekend. Deze varieerde van 8 tot meer dan 150 sessies.

- Prematurenretinopathie: zie onder.

#### Pediatrische patiënten

Bij premature neonaten die blootgesteld zijn geweest aan hoge zuurstofconcentraties, kan prematurenretinopathie (retrolentale fibroplasie) optreden.

Brandgevaar: Bij hoge concentraties zuurstof is het brandgevaar hoger en ontstekingsbronnen kunnen mogelijk leiden tot thermische brandwonden (zie rubriek 4.4).

#### Bijwerkingen gerelateerd aan de HBOT-procedure:

- Bijwerkingen van HBOT zijn barotrauma of gevolgen van multiple en snelle compressies/decompressies. De meeste hiervan zijn niet specifiek voor het gebruik van zuurstof en kunnen zich voordoen bij zowel patiënten die zuurstofbehandeling krijgen als bij toezichhoudende zorgverleners onder omstandigheden van hyperbare omgevingslucht. Deze bijwerkingen betreffen barotrauma van oor, sinussen en keel, barotrauma van de longen, andere barotrauma's (gebit, enz.).

- Door de relatief kleine afmetingen van sommige hyperbare kamers, kan bij patiënten claustrofobie optreden wat geen direct gevolg is van zuurstof.



**Bijwerkingen gerelateerd aan zuurstoftherapie:**

	Zeer vaak (>1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie onbekend
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Atelectase			Longtoxiciteit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest)</li> <li>• interstitieel oedeem</li> <li>• longfibrose</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>• ademhalingsstilstand</li> </ul>
<b>Oogaandoeningen</b>	Prematuren-retinopathie					
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>						Droge slijmvliezen Lokale irritatie en ontsteking van de slijmvliezen

**Bijwerkingen specifiek voor hyperbare zuurstoftherapie:**

	Zeer vaak (>1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie onbekend
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>				Dyspneu		Ademhalingsproblemen
<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Toevallen				
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>						Gelocaliseerde spiertrekkingen
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>	Oorpijn		Trommelvliesruptuur			Vertigo Verminderd gehoor Acute sereuze otitis media Tinnitus
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>						Misselijkheid
<b>Psychische stoornissen</b>						Abnormaal gedrag Claustrofobie

	Zeer vaak (>1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie onbekend
<b>Oogaandoeningen</b>	Progres- sieve myopie					Verminderd perifeer zicht Wazig zien Cataract*
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties</b>	Barotrauma (sinussen, oor, long, gebit, enz.)					
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>				Hypoglykemie bij diabetes- patiënten		

\* De ontwikkeling van cataract is gemeld bij patiënten die langdurige behandelingen en/of frequent herhaalde sessies van HBOT ondergingen (> 150 sessies). Er zijn enkele gevallen waargenomen van de novo/nieuwe cataract.

#### 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 Bijwerking Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

De toxische effecten van zuurstof hangen af van de druk van de geïnhaleerde zuurstof en van de blootstellingstijd.

Symptomen van zuurstofvergiftiging zijn die van hyperoxie.

De symptomen van respiratoire toxiciteit variëren van tracheobronchitis (substernale pijn, droge hoest) tot interstitieel oedeem en longfibrose.

De symptomen van centraal zenuwstelseltoxiciteit die worden waargenomen in de setting van HBOT, zijn onder meer tinnitus, ademhalingsproblemen, gelokaliseerde spiertrekkingen met name bij ogen, mond en voorhoofd. Voortzetting van de blootstelling kan leiden tot vertigo en misselijkheid gevolgd door gedragsverandering (angst, verwardheid, prikkelbaarheid) en uiteindelijk tot gegeneraliseerde convulsies.

Oogtoxiciteit omvat wazig zien en verminderd perifeer zicht binnen de setting van HBOT.

#### **Pediatrische patiënten:**

Oogtoxiciteit bij neonaten: bij premature neonaten die blootgesteld zijn geweest aan hoge zuurstofconcentraties kan prematurenretinopathie optreden.

#### **Patiënten met een risico op hypercapnisch respiratoir falen:**

De toediening van extra zuurstof kan ademhalingsdepressie veroorzaken en een stijging van de PaCO<sub>2</sub> gevolgd door symptomatische respiratoire acidose.

In geval van zuurstofvergiftiging gerelateerd aan hyperoxie, moet de zuurstoftherapie worden verminderd of indien mogelijk stopgezet, en moet een symptomatische behandeling worden ingesteld.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Medicinale gassen, ATC code V03AN01

Zuurstof is van vitaal belang voor het leven en alle weefsels moeten continu van zuurstof worden voorzien om de energieproductie van de cellen in stand te houden. Zuurstof in ingeademde lucht komt

in de longen en diffundeert over de wanden van de alveoli en omringende bloedcapillairen. Daarna komt het in het bloed dat het (voornamelijk gebonden aan hemoglobine) door het lichaam transporteert. Dit is een normaal fysiologisch proces, essentieel voor de overleving.

Het toedienen van extra zuurstof in geval van hypoxie verbetert de toevoer van zuurstof naar de weefsels.

Door toediening van zuurstof onder druk (hyperbare zuurstoftherapie) wordt de hoeveelheid zuurstof die in het bloed kan worden opgenomen (ook het niet aan hemoglobine gebonden deel) sterk vergroot. Als gevolg daarvan neemt ook de hoeveelheid zuurstof die aan weefsels afgegeven kan worden toe. Bij het gebruik van hyperbare zuurstoftherapie ter behandeling van gas- of lucht embolieën zorgt de hoge druk ervoor dat het volume van de gasbellen afneemt. Vervolgens kan het gas sneller vanuit de gasbel in het bloed worden opgenomen, en via de longen worden uitgeademd.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Geïnhaleerde zuurstof wordt geabsorbeerd door een drukafhankelijke gasuitwisseling tussen alveolair gas en het capillaire bloed dat de alveoli passeert.

De zuurstof wordt (voornamelijk gebonden aan hemoglobine) met de systemische circulatie naar alle weefsels in het lichaam getransporteerd. Slechts een zeer klein gedeelte is vrij (opgelost in het plasma). Zuurstof is een essentiële component in het intermediaire metabolisme van de cel voor de energieproductie – de aërobe ATP-productie in de mitochondria. De in het lichaam opgenomen zuurstof wordt bijna volledig uitgescheiden als kooldioxide die wordt gevormd in dit intermediaire mechanisme.

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

In dierstudies leidde oxidatieve stress tot foetale dysmorfogenese, abortus en beperking van de intra-uteriene groei. Een teveel aan zuurstof tijdens de zwangerschap kan afwijkingen van de ontwikkeling van de neurale buis veroorzaken. In vitro studies met zoogdiercellen toonde mutagene eigenschappen. Hoewel de beschikbare gegevens niet duiden op tumorogene eigenschappen van hyperbaar zuurstof zijn er geen conventionele teratogeniciteitsstudies bekend. Wat betreft de farmacodynamiek en toxiciteit na herhaalde toediening zijn geen andere risico's bekend dan die reeds beschreven in de overige rubrieken.

# **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

- De gascilinders dienen bewaard te worden tussen  $-20^{\circ}\text{C}$  en  $+65^{\circ}\text{C}$ .
- De gascilinders dienen verticaal opgeslagen te worden, behalve de gascilinders met bolle bodem, deze dienen horizontaal of in een krat opgeslagen te worden.

- De gascilinders dienen beschermd te worden tegen vallen of tegen schokken door bijvoorbeeld de volgende voorzorgsmaatregelen te nemen: vastzetten van de gascilinders of ze plaatsen in een krat.
- De gascilinders dienen te worden opgeslagen in een goed geventileerde ruimte die uitsluitend bestemd is voor de opslag van medicinale gassen. Deze opslagruimte mag geen brandbare materialen bevatten.
- Gascilinders die een ander soort gas bevatten of een andere samenstelling hebben dienen gescheiden te worden bewaard.
- Volle en lege gascilinders dienen gescheiden te worden opgeslagen.
- Gascilinders mogen niet worden opgeslagen in de nabijheid van warmtebronnen.
- Gascilinders dienen afgedekt en beschermd tegen weersinvloeden te worden opgeslagen.
- Gascilinders na gebruik retourneren aan de leverancier.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het zuurstofgas wordt verpakt in gascilinders onder druk. Deze zijn gemaakt van staal, aluminium of composiet materiaal. De afsluiters zijn gemaakt van messing. De romp en de schouder (het gebogen deel boven de gascilinder) van de gascilinder zijn wit geschilderd.

Gascilinders met een inhoud van x liter gevuld bij 15°C en onder 200 bar leveren y (m<sup>3</sup>) zuurstofgas bij 15°C en onder 1 bar.

Gascilinder verpakkingsgrootten – vuldruk van 200 bar

Volume waterinhoud x (L)	0,3	0,5	0,8	0,84	1	2	3
Zuurstofgas y (m <sup>3</sup> )	0,064	0,107	0,171	0,179	0,213	0,426	0,640
Volume waterinhoud x (L)	4	5	7	8	10	20	30
Zuurstofgas y (m <sup>3</sup> )	0,853	1,066	1,493	1,706	2,132	4,265	6,397
Volume waterinhoud x (L)	40	50	800 (16x50)				
Zuurstofgas y (m <sup>3</sup> )	8,530	10,662	170,599				

Gascilinders met een inhoud van x liter gevuld bij 15 ° C en onder 300 bar leveren y (m<sup>3</sup>) zuurstofgas bij 15 ° C en onder 1 bar.

Gascilinder verpakkingsgrootten – vuldruk van 300 bar

Volume waterinhoud x (L)	0,57	1	2	4,7	6	50	800 (16x50)
Zuurstofgas y (m <sup>3</sup> )	0,175	0,320	0,617	1,449	1,850	15,415	246,640

Overzicht van de verschillende gascilinder/afsluiter combinaties voor elke eenheid volumegrootte

Gascilinder verpakkingsgrootten – vuldruk van 200 bar: materialen & afsluiters<sup>1</sup>

Volume waterinhoud x (L)	0,3	0,5	0,8	0,84	1	2	3
Gascilindermateriaal	S	S	S	S	S,A	S,A	A
Type afsluiter	P,H	P,H	P,H	P,H,I	P,H	P,H,I	P,H
Volume waterinhoud x (L)	4	5	7	8	10	20	30
Gascilindermateriaal	S	S,A	S	S	S,A	S,A	S,A
Type afsluiter	P,H	P,H,I	P,H	P,H	P,H,I	P,H,I	P,H
Volume waterinhoud x (L)	40	50	800 (16x50)				

Gascilindermateriaal	S,A	S,A	S
Type afsluiter	P,H	P,H,I	H

Gascilinders verpakkingsgrootten – vuldruk van 300 bar : materialen & afsluiters<sup>1</sup>

Volume waterinhoud x (L)	0,57	1	2	4,7	6	50	800 (16x50)
Gascilindermateriaal	A	A	A	A	A	S	S
Type afsluiter	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I	P,H,I

<sup>1</sup> Verklarende lijst:

- S : Staal gascilinder;
- A : Aluminium gascilinders of aluminium bekleed met composiet materiaal
- P : Pin-Index afsluiter;
- H : Handwiel afsluiter;
- I : Geïntegreerde afsluiter.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Volg de instructies van uw leverancier, in het bijzonder:

- Indien de gascilinder zichtbaar beschadigd is of indien er het vermoeden bestaat dat beschadiging of blootstelling aan extreme temperaturen is opgetreden mag de gascilinder niet worden gebruikt.
- Alle contact met olie, vet of andere koolwaterstoffen dient te worden vermeden.
- Alleen apparatuur geschikt voor gebruik met de specifieke gascilinder en het specifieke gas mag worden gebruikt.
- Bij het openen en sluiten van de afsluiter van de gascilinder mag geen gebruik worden gemaakt van een tang of ander gereedschap, dit om het risico van beschadiging te voorkomen.
- Er mogen geen veranderingen aan de verpakkingsvorm worden aangebracht.
- In geval van lekkage dient de afsluiter van de gascilinder direct te worden gesloten, indien dit veilig kan worden uitgevoerd. Indien de afsluiter niet kan worden gesloten moet men de gascilinder op een veilige plaats in de buitenlucht laten leeglopen.
- De afsluiters van lege gascilinders dienen te worden gesloten.
- Zuurstof is sterk oxiderend en kan zeer heftig met organische stoffen reageren. Vandaar de voorzorgsmaatregelen (zie rubriek 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) tijdens het hanteren en de opslag van gascilinders.
- Zuurstof kan gloeiende of smeulende materialen plotseling doen ontvlammen; het is daarom verboden om te roken of open vuur te houden in de nabijheid van een gascilinder.
- Overhevelen van gas onder druk is niet toegestaan.

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

Air Liquide Healthcare Nederland B.V.  
Archimedeslaan 11  
8218 ME Lelystad  
Nederland

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

RVG 30851

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2006  
Datum van verlenging van de vergunning: 13 juli 2017

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3-4.9: 12 oktober 2023