

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zuurstof Medicinaal Gasvormig SOL 100% v/v medicinaal gas, samengeperst

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, samengeperst

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Normobare zuurstoftherapie:

- Behandeling of preventie van acute of chronische hypoxie. (Normobare zuurstoftherapie kan in lage concentraties ook toegepast worden bij patiënten met ventilatiefalen die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling. (zie 4.4)).
- Behandeling van clusterhoofdpijn.

Hyperbare zuurstof therapie

- Behandeling van ernstige koolmonoxidevergiftiging. (Bij koolmonoxidevergiftiging is hyperbare zuurstoftherapie als essentieel aangeduid bij patiënten met bewusteloosheid of patiënten die het bewustzijn hebben verloren, neurologische verschijnselen, cardiovasculaire dysfunctie of ernstige acidose of zwanger zijn (allemaal ongeacht COHb-gehaltenes)).
- Behandeling van decompressieziekte, of lucht/gas embolie van andere oorsprong.
- Als ondersteunende behandeling bij osteoradionecrose.
- Als ondersteunende behandeling bij clostridiale myonecrose (gasgangreen).
- Als ondersteunende behandeling bij problemen met de doorbloeding van huidtransplantaties en –reconstructies.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Normobare zuurstoftherapie

Individueel te bepalen, op basis van de zuurstofspanning (deze moet boven de 8.0kPa, ofwel 60 mmHg blijven) en zuurstofsaturatie van hemoglobine (>90%). Regelmatige controle door middel van meting van arteriële zuurstofspanning (PaO₂) of pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO₂)) en door middel van klinische beoordeling is noodzakelijk. Daarbij wordt gestreefd naar een zo laag mogelijke effectieve zuurstofconcentratie in de inademenslucht voor de individuele patiënt.

Bij patiënten met ventilatiefalen die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling (als gevolg van bijv. chronische COPD) dienen lage concentraties zuurstof te

worden gebruikt. De concentratie in de inademingslucht mag de 28% niet overschrijden en zelfs 24% kan excessief zijn in sommige patiënten.

Als zuurstof wordt gemengd met andere gassen, moet de zuurstoffractie in het geïnhaleerde gasmengsel (FiO₂) op tenminste 21% gehouden worden. In de praktijk wordt vaak 30% als ondergrens gehanteerd. De geïnhaleerde zuurstoffractie kan indien nodig worden verhoogd tot 100%.

Bij pasgeborenen kan in uitzonderlijke gevallen tot 100 % zuurstof worden toegediend, maar tijdens de behandeling moet nauwlettend worden gecontroleerd. Als regel dienen zuurstofconcentraties in de inademingslucht 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 4.4)

Bij clusterhoofdpijn wordt 100% zuurstof toegediend met een stroomsnelheid van 7 l/m gedurende 15 minuten via een nauwsluitend gezichtsmasker. De behandeling dient te starten bij aanvang van een crisis.

Hyperbare zuurstoftherapie

Hyperbare zuurstoftherapie wordt gegeven onder druk van minimaal 1.4 en maximaal 3.0 atmosfeer (meest gebruikelijk is een druk tussen de 2 en 3 atmosfeer). 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.

Wijze van toediening

Normobare zuurstoftherapie

Zuurstof wordt toegediend via de inademingslucht, bij voorkeur via speciale apparatuur (Bijvoorbeeld: neuskatheter of gezichtsmasker. Bij deze apparatuur wordt de zuurstof toegediend met de inademingslucht. 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 teruginademingsreservoir 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. Dit is onder andere mogelijk bij hartchirurgie met een cardio-pulmonair by-pass systeem en onder andere omstandigheden waarbij extracorporale circulatie nodig is.

Hyperbare zuurstoftherapie

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

Algemeen

Aansluitingen voor slangen, ventielen enz. moeten schoon en droog zijn. Indien nodig,

reinigen volgens de instructies van de leverancier. Gebruik geen oplosmiddelen.
Gebruik geen olie of vet op de cilinderafsluiter 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

Er zijn geen absolute contra-indicaties.

Hyperbare zuurstoftherapie

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten met respiratoir falen die afhankelijk zijn van hypoxie als prikkel voor de ademhaling, zouden lage concentraties zuurstof gebruikt moeten worden. In dergelijke gevallen moet de behandeling nauwkeurig worden gecontroleerd door middel van meting van de arteriële zuurstofdruk (PaO₂) of door pulsoximetrie (arteriële zuurstofsaturatie (SpO₂)) en door middel van klinische beoordeling.

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

Patiënten met risico op hypercapnisch respiratoir falen

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

Speciale voorzorg bij patiënten met longschade door bleomycine

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

Pediatrische patiënten

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

Hyperbare zuurstoftherapie (HBOT)

Hyperbare zuurstoftherapie mag alleen worden toegediend door gekwalificeerde medewerkers en in gespecialiseerde centra waar men bekend is met en uitgerust is om gepaste voorzorgsmaatregelen voor hyperbare toepassing te garanderen. Compressie en decompressie dienen zorgvuldig gefaseerd plaats te vinden om het risico op door druk geïnduceerd letsel (barotrauma) te voorkomen.

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

Diabetespatiënten

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

Ademhalingsstoornissen

Vanwege de decompressie aan het einde van de hyperbare sessie neemt het gasvolume toe, terwijl de druk in de drukkabine afneemt, wat mogelijk kan leiden tot gedeeltelijke pneumothorax of verergering van een onderliggende pneumothorax. Bij patiënten met een ongedraineerde pneumothorax zou de decompressie kunnen leiden tot de ontwikkeling van een spanningspneumothorax.

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

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

Hart- en vaatziekten

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

Arteriële hypertensie

HBOT kan een toename veroorzaken van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Dit geldt voor zowel hypertensieve als niet-hypertensieve patiënten. Over het algemeen zijn de gevolgen voor de bloeddruk matig. Hoe dan ook moet bij hyperbare therapie voor patiënten die lijden aan arteriële hypertensie zorg worden gedragen, in het bijzonder in geval van gebruikers van calciumkanaalblockers en 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 en tijdelijk beperkte verstoring van de perfusie zijn geopperd als een potentiële bron van problemen bij patiënten met glaucoom. De baten-risicoverhouding van HBOT moet bij patiënten met glaucoom of netvliesloslating, ook na chirurgische behandeling, grondig beoordeeld worden.

Keel-, neus- en oorziekten

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

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

- Een voorgeschiedenis van toevallen, epilepsie
- Onbehandelde hoge koorts

Risico op brand:

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

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

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

Omgaan met de cilinders:

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De inhalatie van zuurstof met een hoge concentratie kan leiden tot verergering van de

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

Respiratoire depressie als gevolg van alcohol kan door zuurstof verergeren.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken na toediening van zuurstof bij hoge druk en hoge concentratieniveaus (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevinding voor de mens is niet bekend.

Normobare zuurstoftherapie

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

Hyperbare zuurstoftherapie

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

Borstvoeding

Medicinale zuurstof kan zonder bezwaar voor de zuigeling worden gebruikt tijdens de periode van lactatie.

Vruchtbaarheid

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

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

Normobare zuurstoftherapie

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

Hyperbare zuurstoftherapie

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Respiratoire bijwerkingen

- Bij omgevingsdruk kunnen de eerste tekenen (tracheobronchitis, substernale pijn en droge hoest) optreden na 4 uur blootstelling aan 95% zuurstof. Een verminderde geforceerde vitale capaciteit kan optreden binnen 8-12 uur blootstelling aan 100% zuurstof, maar ernstig letsel vereist een veel langere blootstelling. Na 18 uur blootstelling aan 100% zuurstof kan interstitieel oedeem worden vastgesteld, wat kan leiden tot longfibrose. Bij HBOT gemelde respiratoire effecten zijn over het algemeen vergelijkbaar met de effecten die optreden tijdens normobare zuurstofbehandeling, maar de tijd tot het optreden van de symptomen is korter.
- Bij hoge zuurstofconcentratie in de/het inademingslucht/-gas wordt de concentratie/druk van stikstof verminderd. Ten gevolge hiervan daalt de stikstofconcentratie in de weefsels en longen (alveoli). Als de opname van zuurstof uit de alveoli naar het bloed sneller is dan wordt aangevoerd met de inspiratoire gasfractie, kan een alveolaire collaps optreden (ontwikkeling van atelectase). De ontwikkeling van atelectatische gebieden van de longen leidt tot een risico op verminderde arteriële zuurstofsaturatie van het bloed, ondanks goede perfusie, als gevolg van het ontbreken van gasuitwisseling in de atelectatische gebieden van de longen. De verhouding ventilatie/perfusie verslechtert en veroorzaakt intrapulmonale shunts.
- Er kan een verandering optreden in de wijze van ventilatieregeling bij patiënten met langdurige ziekten verbonden met chronische hypoxie en hypercapnie. Onder deze omstandigheden kan de toediening van te hoge concentraties zuurstof respiratoire depressie veroorzaken, met dientengevolge verergerde hypercapnie, respiratoire acidose en, tenslotte, ademhalingsstilstand (zie rubriek 4.4). De toediening van zuurstof bij patiënten met medicatiegeïnduceerde respiratoire depressie (opioïden, barbituraten), of met COPD, zouden de ventilatie verder kunnen onderdrukken omdat hypercapnie, onder deze omstandigheden, niet in staat is om de centrale chemoreceptoren te stimuleren, terwijl hypoxie wel in staat blijft om perifere chemoreceptoren te stimuleren.

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel

Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel kan zich voordoen in HBOT-omgevingen. Toxiciteit voor het centrale zenuwstelsel kan ontstaan wanneer patiënten 100% zuurstof inademen bij een druk

hoger dan 2 ATA. Vroege manifestaties omvatten wazig zien, verminderd perifeer gezichtsveld, oorsuizen, ademhalingsstoornissen en gelokaliseerde spiertrekkingen, vooral van ogen, mond en voorhoofd. Voortzetting van de blootstelling kan leiden tot duizeligheid en misselijkheid, gevolgd door veranderd gedrag (angst, verwarring, prikkelbaarheid) en 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 betreffende de HBOT-procedure

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

Toxiciteit van het oog

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

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

Prematurenretinopathie: zie hieronder.

Pediatrische patiënten

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

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

De frequentie wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen in afnemende mate van ernst genoemd.

Bijwerkingen met betrekking tot normobare zuurstofbehandeling

| | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) | Zelden ($\geq 1/10.000$ tot | Zeer zelden ($< 1/10.000$) | Niet bekend (kan met |
|--|------------------------------|--|---|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
|--|------------------------------|--|---|------------------------------------|------------------------------------|----------------------------|

| | | | | | | |
|---|-------------------------|--|------------|-----------|---|---|
| | | | | <1/1.000) |) | de beschikbaar gegevens niet worden bepaald) |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Atelectase | | | Pulmonale toxiciteit: <ul style="list-style-type: none"> • Tracheo bronchitis (substernale pijn, droge hoest) • Interstiteel oedeem • Longfibrose Verergering van hypercapnie bij patiënten met chronische hypercapnie behandeld met extreem hoge FiO ₂ <ul style="list-style-type: none"> • Hypoventilatie • Respiratoire acidose • Ademhalingsinsufficiëntie |
| Oogaandoeningen | Premature nretinopathie | | | | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | | | Droge slijmvliezen, lokale irritatie en ontsteking van het slijmvlies |

Bijwerkingen met betrekking tot hyperbare zuurstofbehandeling

| | 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) |
|--|--|---------------------------------|----------------------------------|---|----------------------------|---|
| Ademhalingsstel- sel-, borstkas- en mediastinumaan- doeningen | | | | Dyspneu | | Ademhalingsstoornissen |
| Zenuwstelselaan- doeningen | | Epileptische aanvallen | | | | |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen | | | | | | Gelocaliseerde spiertrekkingen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Oorpijn | | Geperforeerd trommelvlies | | | Duizeligheid, verminderd gehoor, acute sereuze middenoorontsteking, oorsuizen |
| Maagdarmstelsel- aandoeningen | | | | | | Misselijkheid |
| Psychische stoornissen | | | | | | Afwijkend gedrag |
| Oogaandoeningen | Progressieve bijziendheid | | | | | Verminderd perifeer gezichtsveld, wazig zien, cataract |
| Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties | Barotrauma (neusbijholten, oor, longen, tanden, enz.) | | | | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | | Hypoglykemie bij patiënten met diabetes | | |

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De toxische effecten van zuurstof variëren afhankelijk van de druk bij inademing en de duur van de blootstelling. De symptomen van zuurstofvergiftiging zijn die van hyperoxie.

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Patiënten met risico op hypercapnische ademhalingsinsufficiëntie

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

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Medische gassen, ATC code: V03AN01

Zuurstof is van vitaal belang voor het leven en alle weefsels moeten continu van zuurstof worden voorzien om de energieproductie van de cellen in stand te houden. Zuurstof in geïnspireerde lucht komt in de longen en diffundeert over de wanden van de alveoli en omringende bloedcapillairen en komt dan 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 worden vergroot, en daarmee neemt ook de hoeveelheid zuurstof die aan weefsels afgegeven kan worden toe.

Bij het gebruik van hyperbare zuurstoftherapie ter behandeling van gas/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 wordt 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 vorming van energie – 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

Na toediening van zuurstof onder verhoogde druk (> 1,5 atmosfeer) aan konijnen en hamsters werd een teratogeniciteit waargenomen. Na toediening aan konijnen tijdens de zwangerschap van zuurstof onder atmosferische druk in concentraties van 97-100% werden foetale oogafwijkingen, een verhoogde foetale mortaliteit en vroeggeboorten waargenomen. Wat betreft de farmacodynamie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniteit zijn geen andere risico's bekend dan die reeds beschreven in de overige rubrieken.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Er zijn geen hulpstoffen aanwezig.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Zuurstof medicinaal gasvormig SOL is houdbaar tot 3 jaar na de verpakkingsdatum, maar uiterlijk tot op het einde van het jaar van herkeuring van zijn verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

- De gascilinders dienen bewaard te worden tussen – 20°C en + 65°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.
- De gascilinders mogen niet worden opgeslagen in de nabijheid van warmtebronnen.
- Gascilinders dienen afgedekt en beschermd tegen weersinvloeden te worden

opgeslagen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Medicinale zuurstof wordt in gasvorm verpakt in gascilinders onder druk. Deze zijn van staal of aluminium. De afsluiters zijn van messing, staal of aluminium.

Gascilinders met een inhoud van x liter leveren y m³ zuurstofgas bij 15°C en 1 Bar indien gevuld tot 200 Bar.

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|--|
| Inhoud (x) in liter | 0,8 | 1 | 2 | 3 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | |
| Aantal m ³ zuurstofgas (y) | 0,170 | 0,212 | 0,425 | 0,637 | 1,06 | 2,12 | 4,25 | 6,37 | 8,66 | 10,6 | |
| Inhoud (x) in liter | 4x50 | 8x50 | 12x50 | 16x50 | 20x50 | | | | | | |
| Aantal m ³ zuurstofgas (y) | 42,5 | 85,0 | 127,5 | 170,0 | 212,0 | | | | | | |

Gascilinders met een inhoud van x liter leveren y (volume-eenheid) zuurstofgas bij 15°C en 1 Bar indien gevuld tot 300 Bar.

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|------|
| Inhoud (x) in liter | 0,8 | 1 | 2 | 3 | 5 | 10 | 20 | 30 | 50 |
| Aantal m ³ zuurstofgas (y) | 0,246 | 0,308 | 0,616 | 0,924 | 1,54 | 3,08 | 6,16 | 9,24 | 15,4 |
| Inhoud (x) in liter | 4x50 | 8x50 | 12x50 | 16x50 | 20x50 | | | | |
| Aantal m ³ zuurstofgas (y) | 61,6 | 123 | 185 | 246 | 308 | | | | |

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

cilinder 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 het hanteren van voorzorgsmaatregelen (zie bij 4.4: Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) tijdens het manipuleren 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 hebben 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

SOL SpA
Via Borgazzi 27
20900 Monza (MI)
Italië

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

RVG 30866

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

Datum eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2006 Datum van laatste hernieuwing: 31 januari 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST Laatste

gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 22 september 2023