

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων  
Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-σεις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το υποξείδιο του αζώτου, το υποξείδιο του αζώτου / οξυγόνο, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Από την έρευνα σχετικά με το σήμα περί κατάχρησης φαρμάκων προέκυψε ιδιαίτερα εκτεταμένη βιβλιογραφία καθώς και περιστατικά από το σύστημα Eudravigilance (EV), ως απόδειξη για τη στήριξη της αιτιώδους σχέσης. Ο κίνδυνος εθισμού και κατάχρησης φαίνεται να εμφανίζεται στην περίπτωση που το υποξείδιο του αζώτου (N<sub>2</sub>O) χρησιμοποιείται για επαγγελματική, ψυχαγωγική και ιατρική χρήση (με ένδειξη την αναλγησία). Στην πλειονότητα των περιστατικών που αντλήθηκαν από το σύστημα Eudravigilance (EV) η αιτιώδης σχέση αξιολογήθηκε ως πιθανή, εξαιρετικά πιθανή ή ενδεχόμενη. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν μη συγχυτικά, ενώ σε ένα περιστατικό παρατηρήθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη διακοπή και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων μετά από επαναχορήγηση της ουσίας. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) επισήμανε ότι στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για το υποξείδιο του αζώτου της Bus Oxy δεν υπάρχει αναφορά σχετικά με τον εθισμό ή την κατάχρηση ούτε προειδοποίηση σχετικά με τη χρήση του N<sub>2</sub>O σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών.

Επισημαίνεται ότι η μακροχρόνια έκθεση σε N<sub>2</sub>O, και σε ορισμένες περιπτώσεις ακόμα και η βραχυχρόνια έκθεση, σχετίζεται με μείωση της βιταμίνης B12, μεγαλοβλαστική αναιμία και βλάβες στον νωτιαίο μυελό. Σύμφωνα με την ΠΧΠ για το υποξείδιο του αζώτου της Bus Oxy, η μεγαλοβλαστική αναιμία και η λευκοπενία αναφέρονται στην παράγραφο 4.8. Στην παράγραφο 4.8 υπάρχει προειδοποίηση αναφορικά με περιστατικά πιθανολογούμενης ή επιβεβαιωμένης ανεπάρκειας βιταμίνης B12, ή ότι θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία υποκατάστασης βιταμίνης B12 σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων που αποδεικνύουν ότι έχει επηρεαστεί η συνθετάση μεθειονίνης. Ωστόσο, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες περιγράφονται εκτενώς στη βιβλιογραφία δεν συμπεριλαμβάνονται στην ΠΧΠ. Πρόκειται για την υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού (τεκμηριωμένη από 40 περιστατικά στο σύστημα EV), τη νευροπάθεια (22 περιστατικά), [εκ των οποίων 15 περιφερικής νευροπάθειας και 7 πολυνευροπάθειας] και τη μυελοπάθεια (15 περιστατικά).

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) θεωρεί ότι οι κίνδυνοι της βραχυχρόνιας και/ή μακροχρόνιας κατάχρησης οξειδίου του αζώτου και η αδρανοποίηση της βιταμίνης B12 θα πρέπει να αναφέρονται στην ΠΧΠ των προϊόντων που περιέχουν N<sub>2</sub>O.

Η Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το υποξείδιο του αζώτου, το υποξείδιο του αζώτου / οξυγόνο, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) υποξείδιο του αζώτου, υποξείδιο του αζώτου / οξυγόνο παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υποξείδιο του αζώτου, υποξείδιο του αζώτου / οξυγόνο και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα

κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

## Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ή έκθεση σε υποξειδίο του αζώτου ενδέχεται να οδηγήσει σε εθισμό. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας που εκτίθενται σε υποξειδίο του αζώτου λόγω επαγγέλματος.**

**Το υποξειδίο του αζώτου προκαλεί αδρανοποίηση της βιταμίνης B12, ενός συμπράγοντα της συνθετάσης μεθειονίνης. Κατά συνέπεια, μετά από παρατεταμένη χορήγηση υποξειδίου του αζώτου επηρεάζεται ο μεταβολισμός του φυλλικού οξέος και παρεμποδίζεται η σύνθεση του DNA. Η παρατεταμένη ή συχνή χρήση υποξειδίου του αζώτου ενδέχεται να προκαλέσει μεγαλοβλαστικές μεταβολές στον μυελό των οστών, μυελονευροπάθεια και υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού. Το υποξειδίο του αζώτου πρέπει να χορηγείται υπό στενή κλινική επίβλεψη και αιματολογική παρακολούθηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να αναζητείται συμβουλή ειδικού αιματολόγου.**

**Στην αιματολογική αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνεται αξιολόγηση των μεγαλοβλαστικών μεταβολών των ερυθροκυττάρων και της υπερκατάτμησης των ουδετερόφιλων. Ενδέχεται να εμφανιστεί νευρολογική τοξικότητα χωρίς αναιμία ή μακροκυττάρωση, ακόμη και με τα επίπεδα βιταμίνης B12 εντός του φυσιολογικού εύρους. Σε ασθενείς με μη διαγνωσθείσα υποκλινική ανεπάρκεια βιταμίνης B12, νευρολογική τοξικότητα εμφανίστηκε μετά από μία και μοναδική έκθεση σε υποξειδίο του αζώτου κατά τη διάρκεια αναισθησίας.**

*Παράγραφος 4.8: Ανεπιθύμητες ενέργειες*

**Εθισμός, μυελονευροπάθεια, νευροπάθεια, υποξεία συνδυασμένη εκφύλιση του νωτιαίου μυελού με συχνότητα "μη γνωστή"**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

**Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Φεβρουάριο του 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	7 Απριλίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	6 Ιουνίου 2018