

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt dityppioksidia ja dityppioksidi-happiseoksia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Väärinkäyttöä koskevan signaalin tutkimuksessa havaittiin merkittävä määrä kirjallisuutta ja Eudravigilance (EV) -tietokantaan ilmoitettuja tapauksia, mitkä tukivat yhteyttä. Riippuvuus- ja väärinkäyttöriski näyttää esiintyvän dityppioksidin (N₂O) työ-, viihde- ja lääkekäytön (kivunhoito) yhteydessä. Suurin osa EV-tapauksista (50/52) luokiteltiin syy-yhteyden arvioinnissa todennäköisiksi, hyvin todennäköisiksi tai mahdollisiksi. Suurin osa tapauksista oli selviä: haittatapahtuma hävisi selvästi, kun käyttö lopetettiin, ja yhdessä tapauksessa haittatapahtuma palasi, kun käyttö aloitettiin uudelleen. PRAC totesi, että Bus Oxy -dityppioksidin valmisteyhteenvedossa ei ole mainintaa riippuvuudesta tai väärinkäytöstä eikä varoitusta N₂O:n käytöstä potilailla, joilla on aiemmin ollut päihteiden väärinkäyttöä.

Pitkäaikaisen N₂O-altistuksen, mutta joissain tapauksissa myös lyhytaikaisen altistuksen, on havaittu liittyvän B12-vitamiinin puutokseen, megaloblastianemiaan ja selkäydinvaurioon. Bus Oxy -dityppioksidin valmisteyhteenvedon mukaan megaloblastianemia ja leukopenia on lueteltu kohdassa 4.8. Kohdassa 4.8 on varoitus siitä, että epäilyssä tai vahvistetussa B12-vitamiinin puutoksessa tai metioniinisyntetaasiin kohdistuvaan vaikutukseen sopivien oireiden ilmetessä tulee antaa B-vitamiinin korvaushoitoa. Muita kirjallisuudessa laajalti kuvattuja vaikutuksia ei kuitenkaan valmisteyhteenvedossa ole. Näitä ovat selkäytimen subakuutti yhdistelmätyyppinen rappeuma (jota tuki 40 EV-tapausta), neuropatia (22 tapausta), [perifeerinen neuropatia (15 tapausta), polyneuropatia (7 tapausta)] ja myelopatia (15 tapausta).

PRAC katsoi, että dityppioksidin lyhyt- ja/tai pitkäaikainen väärinkäyttö ja B12-vitamiinin inaktivaatio on mainittava N₂O:ta sisältävien valmisteiden valmisteyhteenvedossa.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Dityppioksidia ja dityppioksidi-happiseoksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että dityppioksidia ja dityppioksidi-happiseoksia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin dityppioksidia ja dityppioksidi-happiseoksia sisältäviä lääkevalmisteita tai niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että asianomaiset jäsenvaltiot ja myyntiluvan hakijat/haltijat ottavat tämän CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietojen muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet:

Toistuva dityppioksidin anto tai altistus voi aiheuttaa riippuvuutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla tiedetään olevan aiempaa päihteiden väärinkäyttöä tai jos terveydenhuollon ammattilaiset altistuvat dityppioksidille työssään.

Dityppioksidi aiheuttaa B12-vitamiinin inaktivaatiota, mikä on metioniinisyntaasin osatekijä. Sen seurauksena folaattiaineenvaihdunta häiriintyy ja DNA-synteesi heikkenee dityppioksidin pitkäaikaisessa käytössä. Dityppioksidin pitkäaikainen tai toistuva käyttö voi aiheuttaa luuytimen megaloblastisia muutoksia, myeloneuropatiaa ja selkäytimen subakuuttia yhdistelmätyyppistä rappeumaa. Dityppioksidia ei saa käyttää ilman tarkkaa kliinistä valvontaa ja hematologista seurantaa. Hematologia on konsultoitava tällaisissa tapauksissa.

Hematologisessa määrityksessä on määritettävä punasolujen megaloblastinen muutos ja neutrofiilien yliliuskoittuminen. Neurologista toksisuutta voi ilmetä ilman anemiaa tai makrosytoosia ja B12-vitamiinipitoisuuden ollessa normaalirajoissa. Potilailla, joilla on ollut diagnosoimaton subkliininen B12-vitamiinipuutos, on esiintynyt neurologista toksisuutta dityppioksidin kerta-altistuksen jälkeen anestesian aikana.

Kohta 4.8: Haittavaikutukset

Riippuvuus, myeloneuropatia, neuropatia, selkäytimen subakuutti yhdistelmätyyppinen rappeuma – esiintymistiheys tuntematon

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh: n lausunnon hyväksyminen:	CMDh: n kokous helmikuussa 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	7. huhtikuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	6. kesäkuuta 2018