

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)  
feltételeit érintő módosítások indoklása**

## Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a dinitrogén-oxidra és dinitrogén-oxid/oxigén keverékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A gyógyszerrel való visszaéléssel (abúzus) kapcsolatos szignál kivizsgálása igen nagy mennyiségű irodalmi adat és Eudragilance (EV) eset azonosítását eredményezte, amelyek alátámasztották az összefüggést. A jelek szerint előfordul addikció és visszaélés a dinitrogén-oxid (N<sub>2</sub>O) foglalkozási, élvezeti és orvosi (fájdalomcsillapítás javallatában végzett) felhasználása kapcsán. Az EV esetek többségénél (50/52) az okozati értékelés valószínű, nagyon valószínű vagy lehetséges összefüggést eredményezett. Az esetek zömében nem álltak fenn torzító tényezők egyértelmű megvonási (de-challenge) eredménnyel, míg 1 esetben egyértelmű pozitív újraadási (re-challenge) eredményeket észleltek. A PRAC megállapította, hogy a Dinitrogén-oxid Bus Oxy alkalmazási előírása sem az addikciót, sem a visszaélést nem említi, és semmilyen figyelmeztetést nem tartalmaz az N<sub>2</sub>O olyan betegeknek végzett alkalmazásáról, akiknek kórtörténetében a szerrel való visszaélés szerepel.

Megállapítást nyert, hogy hosszan tartó N<sub>2</sub>O-expozíció, de néhány esetben még a rövid távú expozíció is a B<sub>12</sub>-vitamin szintjének csökkenéséhez, megaloblasztos anémiához és gerincvelő-károsodáshoz vezet. A Dinitrogén-oxid Bus Oxy alkalmazási előírása a megaloblasztos anémiát és a leukopéniát a 4.8 pontban sorolja fel. A 4.8 pontban figyelmeztetés szerepel a B<sub>12</sub>-vitamin gyanítható vagy igazolt hiányáról, illetve arról, hogy a metionin-szintázra gyakorolt hatásokra utaló tünetek jelentkezésekor B-vitamin-pótló terápiát kell alkalmazni. A szakirodalomban széles körben leírt egyéb hatások azonban nem szerepelnek az alkalmazási előírásban. Ide értendő a gerincvelő szubakut kombinált degenerációja (40 EV-eset támasztja alá), a neuropátia (22 eset) [perifériás neuropátia (15 eset), polineuropátia (7 eset)] és a mielopátia (15 eset).

A PRAC úgy ítéli meg, hogy a dinitrogén-oxid esetében a rövid és/vagy hosszú távú visszaélésnek és a B<sub>12</sub>-vitamin inaktivációjának a kockázatát fel kell tüntetni az N<sub>2</sub>O-t tartalmazó készítmények alkalmazási előírásában.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A dinitrogén-oxidra és dinitrogén-oxid/oxigén keverékre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a dinitrogén-oxidot és dinitrogén-oxid/oxigén keveréket tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, dinitrogén-oxidot és dinitrogén-oxid/oxigén keveréket tartalmazó gyógyszerek, amelyeket mostanában engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a jelen CMDh állásfoglalást.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások** (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

## **Alkalmazási előírás**

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:

**A dinitrogén-oxid ismételt alkalmazás vagy expozíció esetén addikciót okozhat. Körültekintés szükséges azon betegek esetében, akiknek kórtörténetében ismerten gyógyszerrel való visszaélés szerepel, illetve azoknál az egészségügyi szakembereknél, akik munkájuk során dinitrogén-oxid-expozíciónak vannak kitéve.**

**A dinitrogén-oxid inaktiválja a B<sub>12</sub>-vitamint, amely a metionin-szintáz kofaktora. Ennek következtében a dinitrogén-oxid tartós alkalmazása befolyásolja a folátanyagcserét és a DNS-szintézis zavarát okozza. A dinitrogén-oxid tartós és gyakori alkalmazása megaloblasztos csontvelő-károsodáshoz, myeloneuropathiához és a gerincvelő szubakut kombinált degenerációjához vezethet. A dinitrogén-oxid nem alkalmazható gondos klinikai felügyelet és a vérkép figyelemmel kísérése nélkül. Ilyen esetekben hematológiai szakvéleményt kell kérni.**

**A hematológiai vizsgálatnak a vörösvértestek megaloblasztos elváltozását és a neutrofil granulociták hiperszegmentációját is értékelnie kell. Idegrendszeri toxicitás anémia vagy makrocitózis nélkül és normáltartományba eső B<sub>12</sub>-vitamin-szint mellett is előfordulhat. Nem diagnosztizált szubklinikai B<sub>12</sub>-vitamin-hiányos betegeknél érzéstelenítés során alkalmazott, egyszeri dinitrogén-oxid-expozíciót követően jelentkezett idegrendszeri toxikus hatás.**

4.8 pont: *Nemkívánatos hatások, mellékhatások*

**Nem ismert:**

**Addikció, myeloneuropathia, neuropathia, a gerincvelő szubakut degenerációja.**

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. februári CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018. április 7.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018. június 6.