

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto diazoto oksido ir diazoto oksido ir deguonies derinio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Ištyrus gautą signalą dėl piktnaudžiavimo vaistais, rasta labai daug mokslinių straipsnių ir *EudraVigilance* (*EV*) duomenų bazėje užregistruotų atvejų, kurie patvirtina šią sąsają. Priklausomybės nuo diazoto oksido (N_2O) ir piktnaudžiavimo šia medžiaga rizika kyla diazoto oksidą naudojant profesinėje aplinkoje, taip pat jį vartojant atsipalaidavimo ir medicininiais tikslais (pagal analgezijos indikaciją). Dauguma *EV* nustatytų atvejų (50 iš 52), įvertinus priešastinį ryšį su diazoto oksidu, nustatyta, kad toks ryšys yra tikėtinas, labai tikėtinas arba galimas. Dauguma atvejų buvo neabejotini, o vienu atveju buvo nustatyta aiški reakcija į vartojimo nutraukimą ir teigiama reakcija į vartojimo atnaujinimą. *PRAC* atkreipė dėmesį į tai, kad Nitrous oxide Bus Oxy preparato charakteristikų santraukoje neužsimenama apie pripratimą prie šio vaisto ar piktnaudžiavimo juo, taip pat nėra įspėjimo dėl N_2O skyrimo pacientams, kurie anksčiau yra piktnaudžiavę psichotropinėmis medžiagomis.

Atkreipiamas dėmesys į tai, kad ilgalaikis N_2O vartojimas (įkvėpimas), o kai kuriais atvejais net ir trumpalaikis šios medžiagos vartojimas (įkvėpimas), siejamas su vitamino B_{12} kiekio mažėjimu, megaloblastine anemija ir nugaros smegenų pažeidimu. Nitrous oxide Bus Oxy preparato charakteristikų santraukoje megaloblastinė anemija ir leukopenija nurodytos 4.8 skyriuje. 4.8 skyriuje įspėjama dėl įtariamo arba patvirtinto vitamino B_{12} trūkumo atvejų arba nurodyta, kad pasireiškus simptomams, kurie atitinka metionino sintetazės slopinimo požymius, pacientui reikia skirti vitamino B pakeičiamąją terapiją. Vis dėlto, kiti reiškiniai, kurie buvo plačiai aprašyti moksliniuose straipsniuose, neįtraukti į preparato charakteristikų santrauką. Tai yra poūmė sudėtinė nugaros smegenų degeneracija (patvirtinta 40-ia *EV* nustatytų atvejų), neuropatija (22 atvejai, Iš jų - periferinė neuropatija (15 atvejų), polineuropatija (7 atvejai)) ir mielopatija (15 atvejų).

PRAC laikosi nuomonės, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra N_2O , preparato charakteristikų santraukoje būtina pateikti informaciją apie trumpalaikio ir (arba) ilgalaikio piktnaudžiavimo diazoto oksidu ir vitamino B_{12} inaktyvinimo riziką.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl diazoto oksido ir diazoto oksido ir deguonies derinio, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra diazoto oksido ir diazoto oksido ir deguonies derinio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra diazoto oksido arba diazoto oksido ir deguonies derinio, arba atėityje bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pakartotinai vartojant diazoto oksidą arba esant pakartotinei ekspozicijai diazoto oksidu, gali išsivystyti priklausomybė nuo šios medžiagos. Atsargumo priemonių reikia imtis diazoto oksidą skiriant pacientams, kurie anksčiau piktnaudžiavo psichotropinėmis medžiagoms, taip pat sveikatos priežiūros specialistams, kurie naudoja diazoto oksidą profesinėje aplinkoje.

Diazoto oksidas inaktyvina vitaminą B₁₂, kuris yra metionino sintazės kofaktorius. Dėl šios priežasties sutrinkdomas folato metabolizmas, o diazoto oksidą vartojant ilgai, sutrinkdoma DNR sintezė. Diazoto oksidą vartojant ilgai arba dažnai, gali išsivystyti megaloblastiniai kaulų čiulpu pakitimai, mieloneuropatija ir poūmė sudėtinė nugaros smegenų degeneracija. Diazoto oksidą galima vartoti tik atidžiai stebint paciento klinikinę būklę ir tikrinant hematologinius rodiklius. Tokiais atvejais reikia pasikonsultuoti su hematologu.

Vertinant hematologinius rodiklius, reikia įvertinti megaloblastinius pakitimus raudonosiose ląstelėse ir neutrofilų hipersegmentacija. Neurologinis toksiškumas gali pasireikšti kartu su anemija arba makrocitoze ir vitamino B₁₂ kiekiui atitinkant normos ribas. Pacientams, kuriems nebuvo diagnozuotas subklinikinis vitamino B₁₂ trūkumas, neurologinis toksiškumas pasireiškė diazoto oksido pavartojus vieną kartą, taikant anesteziją.

4.8 skyrius Nepageidaujamas poveikis

Priklausomybė, mieloneuropatija, neuropatija, poūmė nugaros smegenų degeneracija – dažnis nežinomas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. vasario mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. balandžio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m. birželio 6 d.