

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet dilämmastikoksiidi, dilämmastikoksiidi/hapniku perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Ravimi kuritarvitamist puudutava ohusignaali uurimisel tuvastati suur hulk kirjanduse ja EudraVigilance'i andmeid, mis toetavad seose olemasolu. Dilämmastikoksiidi (naerugaas, N₂O) sõltuvus- ja kuritarvitamisriski seostatakse kutsealase, meelelahutusliku ja meditsiinilise kasutamisega (valuvaigistamise näidustusel). Enamikul EudraVigilance'ist tuvastatud juhtumite (50/52) korral hinnati põhjuslik seos ravimi kasutamisega tõenäoliseks, väga tõenäoliseks või võimalikuks. Enamikul juhtudest puudusid põhjusliku seoses hindamist segavad tegurid ja nähud taandusid dilämmastikoksiidi kasutamise lõpetamisel, kusjuures 1 juhul tekkisid nähud uuel kokkupuutel ravimiga uuesti. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et ravimi Nitrous oxide Bus Oxy ravimi omaduste kokkuvõttes ei ole mainitud sõltuvust ega kuritarvitamist ning puudub hoiatus dilämmastikoksiidi kasutamise kohta varasemate ainesõltuvusprobleemidega patsientidel.

Teadaolevalt võib pikaajaline kokkupuude, kuid mõnikord ka lühiajaline kokkupuude dilämmastikoksiidiga põhjustada B₁₂-vitamiini defitsiiti organismis, megaloblastilist aneemiat ja seljaajukahjustust. Ravimi Nitrous oxide Bus Oxy ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 on loetletud megaloblastiline aneemia ja leukopeenia. Lõigus 4.8 on hoiatus, et B₁₂-vitamiini kahtlustatava või kinnitatud puudulikkuse korral või metioniini süntetaasi puudulikkuse sümptomite tekkimisel tuleb patsiendile anda B-vitamiini asendusravi. Samas ei kajastata ravimi omaduste kokkuvõttes teisi kõrvaltoimeid, mida on ulatuslikult kirjeldatud kirjanduses: seljaaju alaäge kombineeritud degeneratsioon (40 juhtu EudraVigilance'is), neuropaatia (22 juhtu), [perifeerne neuropaatia (15 juhtu), polüneuropaatia (7 juhtu)] ja müelopaatia (15 juhtu).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamusel, et dilämmastikoksiidi lühiajalise ja/või pikaajalise kuritarvitamise ning B₁₂-vitamiini inaktiveerimise riskid tuleb lisada dilämmastikoksiidi sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Dilämmastikoksiidi, dilämmastikoksiidi/hapniku kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et dilämmastikoksiidi, dilämmastikoksiidi/hapnikku sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele dilämmastikoksiidi, dilämmastikoksiidi/hapnikku sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dilämmastikoksiidi korduv manustamine või korduv kokkupuude dilämmastikoksiidiga võib põhjustada sõltuvust. Ettevaatlik tuleb olla patsientide korral, kellel on teadaolevalt varem esinenud ravimsõltuvust, ja dilämmastikoksiidiga kutsealaselt kokku puutuvate tervishoiutöötajate korral.

Dilämmastikoksiid inaktiveerib B₁₂-vitamiini, mis on metioniini süntetaasi kofaktor. Pärast dilämmastikoksiidi pikaajalist manustamist häirub seetõttu folaatide metabolism ja DNA süntees. Pikaajalise või sageda manustamise tagajärjel võivad tekkida luuüdi megaloblastilised muutused, müelopaatia koos neuropaatiaga ja seljaaju alaäge kombineeritud degeneratsioon. Dilämmastikoksiidi ei tohi kasutada ilma hoolika kliinilise järelvalve ja hematoloogilise jälgimiseta. Vajadusel tuleb küsida nõu hematoloogilt.

Hematoloogiline jälgimine peab hõlmama erütrotsüütide megaloblastiliste muutuste ja neutrofiilide hüpersegmenteerumise hindamist. Neurotoksilisus võib esineda ilma aneemia või makrotsütoosita ja normaalse B₁₂-vitamiini sisalduse juures. Diagnoosimata subkliinilise B₁₂-puudulikkusega patsientidel on neurotoksilisust esinenud pärast ühekordset kokkupuudet dilämmastikoksiidiga anesteesia ajal.

Lõik 4.8. Kõrvaltoimed

Sõltuvus, müelopaatia koos neuropaatiaga, neuropaatia, seljaaju alaäge degeneratsioon (esinemissagedus teadmata)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek: veebruar 2018
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	7. aprill 2018
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	6. juuni 2018