

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par slāpekļa oksidulu slāpekļa oksidulu/skābekļa periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Izmeklējot signālu par zāļu ļaunprātīgu lietošanu, atrada ievērojami lielu zinātnisko publikāciju un *Eudravigilance* (EV) gadījumu skaitu kā pierādījumu šādai saistībai. Šķiet, ka atkarības un ļaunprātīgas lietošanas risku izraisa slāpekļa oksidula (N_2O) lietošana darbā, lietošana saistībā ar atpūtu un lietošana medicīnā (indikācijai- analģēzija). Vairumā EV gadījumu (50/52) cēloņsakarības tika novērtētas kā ticamas, ļoti ticamas vai iespējamās. Vairumā gadījumu lietās nebija neskaidrību, tikai vienā gadījumā bija skaidra zāļu lietošanas pārtraukšana, pēc kuras sekoja pozitīva lietošanas atsākšana. *PRAC* norādīja, ka *Nitrous oxide Bus Oxy* zāļu aprakstā nav nekādas informācijas par atkarību vai ļaunprātīgu lietošanu un nav brīdinājuma par N_2O lietošanu pacientiem ar pārmērīgu apreibinošo vielu lietošanu anamnēzē.

Ir norādīts, ka ilgstoša, bet reizēm pat īslaicīga N_2O iedarbība ir saistīta ar B_{12} vitamīna deficītu, megaloblastisku anēmiju un muguras smadzeņu bojājumiem. *Nitrous oxide Bus Oxy* zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā ir minēta megaloblastiska anēmija un leikopēnija. Brīdinājums par iespējamām vai apstiprinātiem B_{12} vitamīna deficīta gadījumiem vai par to, ka traucētas metionīnsintāzes simptomu gadījumā ir nepieciešama B vitamīna aizstājterapija, ir dots 4.8. apakšpunktā. Tomēr zāļu aprakstā nav iekļauti citi iedarbības veidi, kas ir plaši aprakstīti literatūrā. Te jāmin subakūta kombinēta muguras smadzeņu deģenerācija (ko atbalsta EV 40 gadījumos), neiropātija (22 gadījumos), [perifēra neiropātija (15 gadījumos), polineiropātija (7 gadījumos)] un mielopātija (15 gadījumos).

PRAC uzskata, ka N_2O saturošu zāļu aprakstā ir jāatspoguļo slāpekļa oksidula ļaunprātīgas īslaicīgas un/vai ilgstošas lietošanas radītie riski un B_{12} vitamīna inaktivācijas risks.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par slāpekļa oksidulu, slāpekļa oksidulu/skābekli, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur slāpekļa oksidulu, slāpekļa oksidulu/skābekli, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur slāpekļa oksidulu, slāpekļa oksidulu/skābekli, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecību īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**).

Zāļu apraksts

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Slāpekļa oksidula atkārtota ievadišana vai tā atkārtota iedarbība var izraisīt atkarību. Piesardzība ir jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir pārmērīga apreibinošu vielu lietošana, vai veselības aprūpes speciālistiem, kuri darbā tiek pakļauti slāpekļa oksidula iedarbībai.

Slāpekļa oksiduls inaktivē B₁₂ vitamīnu, kas ir metionīnsintāzes kofaktors. Ilgstoša slāpekļa oksidula ievadišana traucē folātu metabolismu un kavē DNS sintēzi. Ilgstoša vai bieža slāpekļa oksidulas lietošana var izraisīt megaloblastiskas izmaiņas kaulu smadzenēs, mieloneiropātiju un subakūtu kombinētu muguras smadzeņu deģenerāciju. Slāpekļa oksidulu nedrīkst lietot bez rūpīgas klīniskās uzraudzības un hematoloģiskas novērošanas. Šādos gadījumos jāvērsas pēc specializētas konsultācijas pie hematologa.

Hematoloģiskajā novērtēšanā ir jānovērtē sarkano asins šūnu megaloblastiskās izmaiņas un neitrofilu hipersegmentācija. Neuroloģiskā toksicitāte var rasties arī bez anēmijas vai makrocitozes pie B₁₂ vitamīna līmeņiem normas robežās. Pacientiem ar nediagnosticētu subklīnisku B₁₂ vitamīna deficītu pēc slāpekļa oksidula vienreizējas iedarbības anestēzijas laikā konstatēja neuroloģisko toksicitāti.

4.8. apakšpunkts: Nevēlamās blakusparādības

Atkarība, mieloneiropātija, neiropātija, subakūta muguras smadzeņu deģenerācija; biežums nav zināms

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	CMDh 2018. gada februāra sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2018. gada 7. aprīlis
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2018. gada 6. jūnijs