

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għall-ossidu nitruż, ossidu nitruż/ossigenu, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-investigazzjoni tat-twissija ta' abbuż mill-medicina żvelat ammont pjuttost kbir ta' letteratura u każijiet tal-Ewdravigilanza (Eudravigilance (EV)), bħala evidenza li tappoġġja l-assoċjazzjoni. Ir-riskju tad-dipendenza u tal-abbuż jidher li jseħħ bl-użu professjonali, rikreattiv u mediku (għall-indikazzjoni ta' analġesija) tal-ossidu nitruż (N₂O). Il-maġġoranza tal-każijiet EV (50/52) kellhom riżultat ta' valutazzjoni tal-kawżalità ta' probabbli, probabbli hafna jew possibbli. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu ċari, b'għibien ċar wara l-waqfien tal-medicina u l-okkorrenza pożittiva wara prova oħra f'każ minnhom. Il-PRAC innota li fis-sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) tal-Ossidu Nitruż Bus Oxy m'hemmx referenza għad-dipendenza jew għall-abbuż u lanqas twissija dwar l-użu ta' N₂O f'pazjenti b'passat ta' abbuż ta' sustanzi.

Qiegħed jiġi nnutat li l-esponiment fit-tul, iżda f'ċerti każijiet anki l-esponiment għal żmien qasir għal N₂O, huwa assoċjata ma' tnaqqis tal-vitamina B12, anemija megaloblastika u ħsara fl-ispina dorsali. Skont l-SmPC tal-Ossidu Nitruż Bus Oxy, l-anemija megaloblastika u l-lewkopenija huma elenkati fis-Sezzjoni 4.8. Teżisti twissija fis-Sezzjoni 4.8 rigward każijiet ta' suspett jew konferma ta' tnaqqis tal-vitamina B12, jew li fejn isehħu sintomi kompatibbli ma' sintaži tal-metjonina affettwata, għandha tingħata kura ta' sostituzzjoni tal-vitamina B. Madankollu effetti oħrajn li ġew deskritti fid-dettall fil-letteratura mhumiex inklużi fl-SmPC. Dawn huma deġenerazzjoni konġunta subakuta tal-ispina (appoġġata minn 40 każ fl-EV), newropatija (22 każ), [Newropatija periferali (15-il każ), polineuropatija (7 każijiet)] u majelopatija (15-il każ).

Il-PRAC iqis li r-riskji tal-abbuż ta' ossidu nitruż fuq żmien qasir u/jew fit-tul u l-inattivazzjoni tal-vitamina B12 għandhom ikunu ppreżentati fl-SmPC tal-prodotti li jkun fihom N₂O.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termi tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi, għall-ossidu nitruż, għall-ossidu nitruż/ossigenu s-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom ossidu nitruż, ossidu nitruż/ossigenu mhuwiex mibdul soġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ossidu nitruż, ossidu nitruż/ossigenu huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri u l-applikant/d-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq iqisu kif xieraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott(i) mediċinali awtorizzat(i) fuq
livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal- Informazzjoni dwar il-Prodott
(test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar ingassat)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu:

L-għoti ripetut jew l-esponiment għall-ossidu nitruż jistgħu jwasslu għad-dipendenza. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'passat magħruf ta' abbuż ta' sustanzi jew fi professionisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa esposti għall-ossidu nitruż fuq il-post tax-xogħol.

L-ossidu nitruż jikkawża l-inattivazzjoni tal-vitamina B12, li huwa kofattur tas-sintazi tal-metjonina. Dan jgħaliq interferenza fil-metaboliżmu tal-folate u s-sinteżi tad-DNA hija indebolita wara l-għoti fit-tul tal-Ossidu Nitruż. Użu fit-tul jew frekwenti tal-Ossidu nitruż jista' jwassal għal bidliet megaloblastiċi fil-mudullun, majeloneuropatija u degenerazzjoni konġunta subakuta tal-ispina dorsali. L-ossidu nitruż m'għandux jintuża mingħajr sorveljanza klinika mill-qrib u monitoraġġ ematoloġiku. F'dawn il-każijiet għandu jintalab il-parir espert ta' ematologu.

Il-valutazzjoni ematologa għandha tinkludi valutazzjoni għal bidla megaloblastika fiċ-ċelloli ħomor u għal ipersegmentazzjoni tan-newtrofili. It-tossiċità newroloġika tista' sseħħ mingħajr anemija jew makroċitożi u bil-livelli tal-vitamina B12 fil-medda normali. F'pazjenti li ma jkunux ġew dijanjostikati b'nugqas subkliniku ta' vitamina B12, it-tossiċità newroloġika seħħet wara esponiment wieħed għall-Ossidu Nitruż waqt l-anesteżija.

Sezzjoni 4.8: Effetti mhux mixtieqa

Dipendenza, Majeloneuropatija, Newropatija, Degenerazzjoni subakuta tal-ispina dorsali frekwenza mhux magħrufa

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Frar 2018
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	7 ta' April 2018
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Ġunju 2018