



OGYÉI

Országos Gyógyszerészeti
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

1051 Budapest, Zrínyi u. 3.

Levélcím: 1372 Postafiók 450.

Tel.: (1) 8869-300, Fax: (1) 8869-460

E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu, Web: www.ogyei.gov.hu

Nyilvános Értékelő Jelentés

Gyógyszernév:

Oxidín

50%/50% túlnyomásos orvosi gáz

(dinitrogén-oxid/oxigén)

Nemzeti eljárás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: RAD-MED-PHARMA Kft.

Kelt: 2019. február 1.

TARTALOM

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ	3
TUDOMÁNYOS ÖSSZEFOGLALÓ.....	8
I. Bevezetés	9
II. Minőségi szempontok	
II.1 Bevezetés	10
II.2 Hatóanyagok	
II.2.1 Dinitrogén-oxid.....	10
II.2.2 Oxigén.....	11
II.3 Gyógyszerkészítmény	11
II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése	12
III. Nem-klinikai szempontok	
III.1 Bevezetés.....	13
III.2 Farmakológia.....	13
III.3 Farmakokinetika	14
III.4 Toxikológia	14
III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés	15
III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése.....	15
IV. Klinikai szempontok	
IV.1 Bevezetés	16
IV.2 Farmakokinetika	16
IV.3 Farmakodinámia	17
IV.4 Klinikai hatásosság.....	17
IV.5 Klinikai biztonságosság	17
IV.6 Farmakovigilancia	
IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása	18
IV.6.2 Kockázatkezelési terv	18
IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések.....	19
IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése	19
V. Végző következtetés, terápiás előny/kockázat értékelés és javaslat	
V.1 Összefoglalás	20
V.2 Osztályozás.....	20
V.3 Betegtájékoztató és egyeztetés a betegek célcsoportjával	20
MÓDOSÍTÁSOK: AZ EREDETI ELJÁRÁS LEZÁRÁSA UTÁN TETT LÉPÉSEK, AMELYEK ÉRINTIK A NYILVÁNOS ÉRTÉKELŐ JELENTÉS SZÖVEGÉT	

NEM EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK SZÓLÓ ÖSSZEFOGLALÓ

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságossági és hatásossági szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a RAD-MED-PHARMA Kft.

A készítmény hatóanyagai: 50% dinitrogén-oxid, azaz orvosi altatógáz (kémiai jel: N_2O) és 50% oxigén (orvosi oxigén, kémiai jel: O_2).

Az Oxidín nem tartalmaz egyéb összetevőket.

Az Oxidín színtelen, szagtalan gáz túlnyomásos orvosi gázpalackba töltve, amely a gáz áramlását szabályozó elzáró szeleppel van ellátva. A gázpalack palástja fehér, vállrésze fehér és kék színnel jelölve.

10 literes acél gázpalack maradék nyomás tartására alkalmas krómozott réz elzáró szeleppel, 80 bar töltőnyomással.

A 80 bar töltőnyomású palackok az alábbi táblázat szerinti mennyiségű (liter) gázt tartalmaznak légköri nyomáson és 15 °C-on:

Palack méret (l)	10 (80 bar)
Gáz (l)	955

A maradéknyomás tartására alkalmas RPV szelep csavarmenet-mérete W21,8×1/14"-os (szelepcsatlakozás).

A gázkeveréket belélegezve kell alkalmazni.

A dinitrogén-oxid a gázkeverék 50%-át alkotja. A dinitrogén-oxid fájdalomcsillapító hatású, csökkenti a fájdalomérzetet és növeli a fájdalomküszöböt. A dinitrogén-oxid továbbá relaxáló és enyhén nyugtató hatású. E hatásokat a dinitrogén-oxid idegrendszerre gyakorolt hatása idézi elő.

Az 50%-os oxigénkoncentráció – mintegy kétszerese a környezeti levegőnek – biztosítja a belélegzett gáz megfelelő oxigéntartalmát.

Az Oxidín abban az esetben alkalmazható, amikor gyorsan kialakuló és gyorsan megszűnő fájdalomcsillapításra van szükség, illetve ha a kezelt fájdalom intenzitása enyhe vagy közepes, és meghatározott ideig tart. Az Oxidín fájdalomcsillapító hatása néhány légvétel után jelentkezik és használatának abbahagyása után néhány percen belül megszűnik. Az Oxidín egy hónapnál idősebb gyermekeknél és felnőtteknél alkalmazható.

Tudnivalók az Oxidín alkalmazása előtt

Az Oxidín nem alkalmazható olyan betegeknél, akiknél az alábbi tünetek közül bármelyik fennáll:

- Gázzal töltött testüregek, vagy gázbuborékok: akinél betegség következményeként vagy bármely más ok miatt gyanítható, hogy levegő van a mellüregében, vagy gázbuborékok vannak a vérében, vagy bármely más szervében. Pl. ha bűváfelszereléssel merült és gázbuborékok lehetnek a vérében, vagy ha pl. retina leválás vagy hasonló ok miatt gázt juttattak a szemébe. Ezek a gázbuborékok megnagyobbodhatnak, és sérülést okozhatnak.
- Szívbetegség: aki szívelégtelenségben szenved, vagy akinek súlyosan károsodott a szívműködése, mivel a dinitrogén-oxid szívizomra gyakorolt enyhe relaxáló hatása tovább rontja a szívműködést.
- Központi idegrendszer sérülése: akinek agynyomás-fokozódása van, pl. agydaganat vagy agyvérzés miatt, mivel a dinitrogén-oxid tovább növelheti az agynyomást, ami károsodás kockázatával járhat.
- Vitaminhiány: aki diagnosztizált, de kezeletlen B₁₂-vitamin-, illetve folsavhiányban szenved, mivel a dinitrogén-oxid súlyosbíthatja a B₁₂-vitamin-, illetve folsavhiány okozta tüneteket.
- Bélelzáródás: akinél súlyos hasi diszkomfort áll fenn: olyan tünetek, melyek bélelzáródást jelezhetnek, az Oxidín tovább növelheti a bél kitágulását.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Csökkent éberség vagy folyamatosan fennálló zavartság: a beteg tájékoztassa orvosát, amennyiben rosszul van, illetve, ha valamilyen trauma vagy betegség következtében nincs teljesen a tudatánál. Fentiek jelentősége fontos, hiszen az Oxidín dinitrogén-oxid komponensének nyugtató hatása tovább ronthatja a védekező reflexeit.

Közölje kezelőorvosával, akinél az alábbi tünetek bármelyike fennáll:

- diszkomfort érzés a fülben: pl. fülgyulladás, mivel az Oxidín fokozhatja a középfülben lévő nyomást;
- vitaminhiány: ha *gyanítható*, hogy B₁₂-vitamin-, illetve folsavhiányban szenved, mivel a dinitrogén-oxid súlyosbíthatja a B₁₂-vitamin-, illetve folsavhiány okozta tüneteket;
- krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD): mivel az oxigén gáz belégzése légzésromlást okozhat.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy alkalmazható-e nála az Oxidín.

Egyéb gyógyszerek és az Oxidín

A beteg feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ugyanis, ha egyéb olyan gyógyszert szed, amely hatással lehet az agyra vagy annak működésére, pl. benzodiazepinek (nyugtató), vagy morfinszerű készítmények, az Oxidín fokozhatja ezen készítmények hatását. Az Oxidín együttadása egyéb nyugtatókkal, vagy egyéb, a központi idegrendszert befolyásoló gyógyszerekkel növeli a mellékhatások kockázatát.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, aki metotrexát-tartalmú gyógyszert szed (pl. reumatoid artritiszre), vagy bleomicint (rák kezelésére), furadantint vagy hasonló antibiotikumot (fertőzés kezelésére), vagy amiodaront (szívbetegség kezelésére). Az Oxidín fokozza e készítmények mellékhatásait.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Aki terhes vagy szoptat, illetve akinél fennáll a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az Oxidín dinitrogén-oxid tartalma befolyásolja a B₁₂-vitamin és a folsav metabolizmusát azáltal, hogy a metionin-szintetáz nevű enzimet gátolja, ami veszélyt jelenthet a magzatra a terhesség korai szakaszában. Így a terhesség első 6 hónapja alatt az Oxidín alkalmazása nem javasolt. Az Oxidín a terhesség utolsó 3 hónapjában és a szülés során alkalmazható, de a szüléshez közeli időpontban alkalmazva a káros hatások miatt figyelni kell a magzatot.

Az Oxidín a szoptatási időszakban alkalmazható, azonban közvetlenül a szoptatás ideje alatt nem.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Oxidín adását követően szükség van arra, hogy teljesen magához térjen. Az Oxidín dinitrogén-oxid összetevője rövid alkalmazást követően gyorsan távozik a szervezetből. A készítmény hatása a tudatállapokra néhány órán át tart. Biztonsági okokból a kezelés után tartózkodni kell a gépjárművezetéstől, gépek kezelésétől, illetve a fokozott figyelmet igénylő munkavégzéstől mindaddig, amíg a teljesen éber állapot vissza nem áll (legalább 30 perc).

A beteg győződjön meg arról, hogy kezelőorvosa biztonságosnak ítéli a gépjárművezetést.

Hogyan kell alkalmazni az Oxidínt?

Az Oxidínt kizárólag egészségügyi szakember adhatja a betegnek, aki jól ismeri ezt a fajta gyógyszert. A biztonságos alkalmazás érdekében az Oxidín adagolásának ideje alatt folyamatosan ellenőrizni kell mind a beteget, mind az adagolást. A kezelés végeztével a beteget folyamatosan megfigyelés alatt tartják, míg a gyógyszer hatása megszűnik.

Az Oxidín belélegzése egy arcmaszkhoz csatolt speciális szelepen keresztül történik, ami azt jelenti, hogy a beteg saját légzése folytán a gáz áramlása pontosan ellenőrzött. A szelep csak belégzéskor nyílik ki. Az Oxidín adagolása ú. n. orrmaszkon keresztül is lehetséges.

Függetlenül attól, hogy melyik maszkot alkalmazzák, a beteg a kezelés során lélegezzen természetesen.

Alkalmazása gyermekeknél

Olyan gyermekeknél, akik nem képesek követni az utasításokat, az Oxidín alkalmazása szakpszichológus felügyelete alatt történhet, akik segítenek a maszkot a helyén tartani, illetve figyelni az adagolást. Ilyen esetekben folyamatos gázáramlás alkalmazására lehet szükség.

Az Oxidín-kezelés befejezését követően pihenni kell, míg a tudat teljesen kitisztul.

Biztonsági óvintézkedések

- Dohányzás és nyílt láng használata szigorúan tilos olyan helyiségben, ahol Oxidín-kezelés folyik.
- Az Oxidín kizárólag gyógyászati célra használható.

Mi történik, ha a beteg az előírtnál több Oxidínt kapott?

Mivel a gáz adagolása szabályozott és a gázkeverék adott (50% dinitrogén-oxidot és 50% oxigént tartalmaz), nagyon kicsi az esélye a gáz túladagolásának.

Ha a beteg a normálisnál gyorsabban lélegzik és ezáltal több gázt kapna, mint normál légzés esetén, feltűnően fáradtnak érezheti magát, illetve bizonyos mértékben elveszítheti kapcsolatát környezetével. Ilyen körülmények között haladéktalanul tájékoztatnia kell az egészségügyi szakembert és leállítani a gyógyszer adagolását.

Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): szédülés, kábultság, eufória, hányinger és hányás

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): erős fáradtság. Hosszabb ideig tartó Oxidín-kezelés esetén nyomásérzés a középfülben. Ennek oka, hogy az Oxidín növeli a középfülben lévő nyomást. Hasi puffadás, mivel az Oxidín enyhén fokozza a belek gáztartalmát.

Nagyon ritka (10 000 betegből, legfeljebb 1 beteget érinthet): idegműködést befolyásoló hatás, zsibbadás, gyengeség általában a lábokban. Ennek oka, hogy a dinitrogén-oxid befolyásolja a B₁₂-vitamin és a folsav anyagcseréjét, és ezáltal gátolja a metionin-szintetáz nevű enzimet.

Gyakorisága nem ismert: (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

- csontvelőre gyakorolt hatás, amely vérszegénységet (csökkenő vörösvértestszám) és leukopéniát (csökkenő fehérvérsejtszám) okozhat.
- Pszichés hatások, mint pl. pszichózis, zavartság, szorongás, függőség.
- Természetellenes mozgások előfordulása általában hiperventilláció (légzésszám növekedés az inhalálás során) után.
- Fejfájás.
- Légzésromlás.

Hogyan kell az Oxidínt tárolni?

0 °C feletti hőmérsékleten tárolandó. 0 °C vagy az alatti hőmérsékleten a gázelegy dinitrogén-oxid tartalmának bizonyos része cseppfolyós halmazállapotúvá válik, és ennek következtében a gázelegy komponensek molaránya megváltozik, azaz az alkalmazás kezdetén túl sok oxigént

a végén pedig túl sok dinitrogén-oxidot tartalmaz. Ennek következtében a kívánt hatás nem biztosítható, illetve hipoxiás állapot állhat elő.

Ha fennáll a gyanú, hogy az Oxidint túl hideg körülmények között tárolták, felhasználást megelőzően legalább 48 órán keresztül $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ feletti hőmérsékleten, vízszintes helyzetben tárolandó.

Éghető anyagokkal érintkezve tűz keletkezhet. Az Oxidint éghető anyagoktól távol kell tartani. A helyiségben tilos a dohányzás. Erős hőhatásnak nem szabad kitenni. Ha tűzveszély fennáll, biztonságos helyre kell helyezni.

A készítmény gőze álmosságot és szédülést okozhat. Kizárólag jól szellőző helyen használható. A palackot tisztán, szárazon, továbbá olaj- és zsírszennyeződéstől mentesen kell tartani, orvosi gázok tárolására szolgáló zárt helyen. Ütődéstől és leeséstől védeni kell. Zárt szeleppel kell tárolni és szállítani.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

Tudományos összefoglaló

Ez a modul az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz forgalomba hozatali engedélyezési eljárása során végzett tudományos értékelését tartalmazza. Az eljárás 2018. november 6-án fejeződött be. Az eljárás lezárása utáni lényeges változtatásokat lásd a “Módosítások” modulban.

I. BEVEZETÉS

Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet értékelte az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz gyógyszerkészítményre vonatkozó kérelmet minőségi, valamint nem-klinikai és klinikai biztonságosság és hatásosság szempontjából, azt megfelelőnek találta, majd az Intézet kiadta a gyógyszer forgalomba hozatali engedélyét. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a RAD-MED Pharma Kft.

A forgalomba hozatali engedély *az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról* szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése alapján (nemzeti eljárás, jól megalapozott gyógyászati felhasználásra hivatkozó jogalap) került kiadásra. Ilyen esetben szakirodalmon alapuló nem-klinikai és klinikai összefoglaló, valamint a hivatkozott szakirodalmi közlemények benyújtása az előírt követelmény.

Az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz hatékonyságát és biztonságosságát szakirodalmi adatokkal támasztotta alá a kérelmező.

A készítmény hatóanyaga a dinitrogén-oxid és az oxigén equimoláris keveréke, mely több mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben. A jól megalapozott használatot jelen esetben szakirodalmi adatokkal igazolta a kérelmező.

Az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz javallatai: enyhe, vagy közepes intenzitású, rövid ideig tartó fájdalom kezelésére javallt, ha gyorsan kialakuló és gyorsan megszűnő fájdalomcsillapító hatást kívánnak elérni. Bármely életkorú beteg esetén alkalmazható, kivéve az egy hónapnál fiatalabb csecsemőket.

A javallat és az adagolás részletes leírása az alkalmazási előírásban található.

II. MINŐSÉGI SZEMPONTOK

II.1 Bevezetés

Az Oxidín 50 % / 50 % túlnyomásos orvosi gáz dinitrogén-oxidot és oxigént tartalmaz hatóanyagként. A kérelmező az 52/2005 EüM rendelet alapján nyújtott be nemzeti eljárási kérelmet jól megalapozott gyógyászati alkalmazásra hivatkozva.

II.2 Hatóanyagok

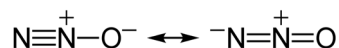
II.2.1 Dinitrogén-oxid

A dinitrogén-oxid hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapdokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): dinitrogén-oxid.

Kémiai név: dinitrogén-oxid

Szerkezet:



A dinitrogén-oxid színtelen, édeskés ízű és szagú gáz, forráspontja 1 bar nyomáson -88,5 °C, sűrűsége 1 bar (101,3 kPa) nyomáson 1,997 kg/m³. Levegőnél nehezebb (nagyobb sűrűségű), oxidáló tulajdonságú anyag. A hatóanyaggyártók benyújtották a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) érvényes irányelveinek.

A specifikáció megfelel a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek. A szennyezésprofil - összhangban az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) dinitrogén-oxidra vonatkozó illetve általános cikkelyével és az ICH Q3 irányelvvel - részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat az Európai Gyógyszerkönyv (Ph. Eur.) vonatkozó cikkelyei alapján végzik. A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek megfelelőségét, és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat a gyártó (a hatóanyag és a késztermék gyártó megegyezik) megfelelően jellemezte.

A hatóanyaggal nem végeztek stabilitási vizsgálatokat, mivel stabil, inert és régen alkalmazott gázzal van szó.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

II.2.2 Oxigén

Az oxigén hatóanyag minőségére és gyártására vonatkozó adatokat a kérelmező az alapidokumentáció részeként nyújtotta be.

Nemzetközi szabadnév (INN): oxigén.

Kémiai név: oxigén.

Szerkezet: $O = O$

Az oxigén színtelen gáz, cseppfolyós halmazállapotban halvány kék folyadék, forráspontja 1 bar nyomáson $-183\text{ }^{\circ}\text{C}$, sűrűsége $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on és 1 bar nyomáson $1,34\text{ kg/m}^3$, az égést táplálja. A hatóanyaggyártó a hatóanyag szerkezetét paramágneses analízissel megfelelően igazolta, valamint benyújtotta a szükséges információkat a gyártásra vonatkozóan. A gyártás és a hatóanyag jellemzése megfelel az érvényes EMA irányelveknek.

A specifikáció megfelel a gyógyszerkönyvi cikkely követelményeinek. A szennyezésprofil – összhangban a Ph. Eur. oxigénre vonatkozó illetve általános cikkelyével és a Nemzetközi Harmonizációs Tanács (ICH) Q3 irányelvvel – részletesen ismertette.

Az analitikai vizsgálatokat a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján végzik. A minőségi követelményekben rögzített határértékeket megfelelően indokolták, gyártási tételek adataival alátámasztották. Ez utóbbiak egyben igazolják az analitikai módszerek megfelelőségét és a gyártás egyenletességét is. A hatóanyag minősítésekor alkalmazott referencia anyagokat megfelelően jellemezte mind a hatóanyaggyártó, mind a termékgyártó.

A hatóanyaggal nem végeztek stabilitási vizsgálatokat, mivel stabil és régen alkalmazott gázzal van szó. A CPMP/QWP/1719/00 Rev. 1 számú irányelv szerint, oxigén gáz esetében azt az időt tekinthetjük a maximális tárolási időnek, amely ahhoz szükséges, hogy az evaporátoron keresztül a tartály kiürüljön. Ez a jelen gyártás során alkalmazott tárolótartályra vonatkoztatva tapasztalati adatok alapján körülbelül hat hónap. A gyártóhelyeken alkalmazott tárolóedényeket folyamatosan töltik és ürítik, így az átlagos tárolási idő hat hónapnál jelentősen kevesebb.

A hatóanyaggyártás helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak (GMP) való megfelelőségét a kérelmező megfelelően alátámasztotta.

II.3 Gyógyszerkészítmény

A termék színtelen, szagtalan gáz. Csomagolása: 10 literes acél gázpalack maradék nyomás tartására alkalmas krómozott réz elzáró szeleppel, 80 bar töltőnyomással.

A gyógyszerészeti fejlesztés célja egy rögtön felhasználható (ready to use) gázkeverék kifejlesztése volt. A készítmény minőségi és mennyiségi összetételének kiválasztását az orvosi gyakorlat és a szakirodalom is alátámasztja. A fejlesztés eredményeképp a készítmény a következő összetevőket tartalmazza: 50% dinitrogén-oxid és 50% oxigén. A készítmény segédanyagokat nem tartalmaz.

A gyártás folyamatábrája és a szöveges leírás a gyártásközi vizsgálatokkal megfelelően részletes. A gyártási tételek mérete rögzített. A gyártóhely helyes gyógyszergyártási gyakorlatnak való megfelelése bizonyított.

A késztermék minőségi követelményei megfelelnek a Ph. Eur. releváns gyógyszerforma-cikkelyének és az EMA CPMP/QWP/1719/00 Rev. 1 (Guideline on Medicinal Gases) iránymutatásának. A termék analitikai módszereinek leírása kellően részletes, amelyeket a Ph. Eur. vonatkozó cikkelyei alapján, illetve saját validált módszerekkel végeznek. A benyújtott gyártási tételek analitikai eredményei megfelelnek a specifikációnak. A készítmény minősítéséhez alkalmazott referenciaanyagokat megfelelően jellemezték, analitikai bizonylatait benyújtották.

A csomagolóanyag minősége megfelel a gázpalackokra vonatkozó európai szabvány előírásoknak, színjelölésük a magyar szabvány előírását követi.

Stabilitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel inert, stabil gázkeverékről van szó. A lejárati idő és a tárolási körülmények megállapításánál figyelembe vették a szakirodalmi adatokat. A termék lejárati ideje: 3 év. A készítmény különleges tárolási körülményeket igényel: 0°C feletti hőmérsékleten tárolandó. Ha fennáll a gyanú, hogy az Oxidint túl hideg körülmények között tárolták, felhasználást megelőzően legalább 48 órán keresztül +10°C feletti hőmérsékleten, vízszintes helyzetben tárolandó.

A termék alkalmazási előírása, betegtájékoztatója és címkéje gyógyszerészeti szempontból elfogadható.

II.4 A kémiai, gyógyszerészeti és biológiai szempontok megbeszélése

Az Oxidín 50 % / 50 % túlnyomásos orvosi gáz minősége megfelel az érvényes hatósági követelményeknek, a kért lejárati idő végéig a hatóanyag és a készítmény minősége megfelelő. A gyártás és a minőségi előírások megfelelően alátámasztják a termék biztonságosságát és hatékonyságát.

Kémiai-gyógyszerészeti szempontból nincs akadálya a készítmény forgalomba hozatali engedély kiadásának.

III. NEM-KLINIKAI SZEMPONTOK

III.1 Bevezetés

A dinitrogén-oxid és az oxigén széles körben használt, jól ismert hatóanyagok, melyeknek farmakodinámiás, farmakokinetikai és toxikológiai jellemzői jól ismertek, ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának megítéléséhez további nem-klinikai vizsgálatok elvégzésére nem volt szükség. A beadvány szakirodalmon alapuló áttekintésben összegzi a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai és toxikológiai jellemzőivel kapcsolatos jelenlegi ismereteket.

Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

III.2 Farmakológia

A készítmény oxigén és dinitrogén-oxid orvosi gázok equimoláris keveréke. A dinitrogén-oxid fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, az egyébként is gyenge anesztetikus hatása ebben a koncentrációban korlátozott jelentőségű. Az 50%-os oxigénkoncentráció a megfelelő oxigénellátást és a hemoglobin optimális oxigén telítettségét biztosítja.

A rendelkezésre álló adatok alapján a dinitrogén-oxid komplex módon hat, a pontos farmakológiai hatásmechanizmus azonban jelenleg még nem ismert. Az analgetikus hatás létrejöttében szerepet játszanak a szupraspinális opiátreceptorok és a spinális alfa-2-adrenoreceptorok, bizonyítást nyert, hogy a N_2O indukálja az opioid peptid felszabadulását a középgyag periaqueductalis szürkeállományának területén, ami a leszálló fájdalomérzést gátló pályák, főként a noradrenerg gátló pályák aktiválásához vezet. Továbbá kimutatták, hogy a dinitrogén-oxid az N-metil-D-aszpartát antagonistája, mely a hatásában szintén szerepet játszhat. A dinitrogén-oxidnak nagyobb koncentrációban való alkalmazásakor fellépő anesztetikus hatása a GABA-erg receptorok és az enkefalin/béta-endorfin rendszer aktiválása következtében jön létre.

Az oxigén életfontosságú anyag, és a szövetek oxigénnel történő folyamatos ellátása szükséges ahhoz, hogy a sejtek energiatermelő folyamataikat fenntartsák.

Az oxigén a légutakon keresztül a belélegzett levegővel jut a tüdőbe. A gázcsere az alveolusokban a parciális nyomáskülönbségek alapján történik a belélegzett gázkeverék és a kapilláris-vér között. Az oxigén főként a hemoglobinhoz kötve, a szisztémás keringés útján jut el a szövetek kapillárisaiba, ahol a nyomás-gradiensnek megfelelően a sejtekbe kerül. Az oxigénnek nagyon kicsi hányada található szabadon, a plazmában oldott állapotban. Az oxigén végső célállomása a sejtek mitokondriuma, ahol az energia-képző enzimatis láncreakciókban felhasználódik. A belélegzett gázelegy oxigén frakciójának növelése az oxigén parciális nyomás-gradiensét is fokozza.

A gázelegyben levő oxigén növeli a vér oxigén-tartalmát, emeli a kapilláris vérben az oxigén parciális nyomását és a szövetek oxigénellátását javítja, megelőzve a hipoxiát.

III.3 Farmakokinetika

A dinitrogén-oxid felszívódása és kiürülése kizárólag a tüdőn keresztül megy végbe. A dinitrogén-oxid a vérben és egyéb szövetekben kismértékben oldódik, ezért a vér és a célzott szerv (központi idegrendszer) telítettsége gyorsan elérhető illetve az eliminációja is gyorsan történik. Ezek a fizikokémiai tulajdonságok magyarázzák a fájdalomcsillapító hatás gyors kialakulását és gyors megszűnését az adagolás megszakítását követően. A gáz kizárólag légzés útján eliminálódik; a dinitrogén-oxid nem metabolizálódik az emberi szervezetben.

A belélegzett oxigén az alveolusokban lévő gáz és a kapillárisokban lévő vér között lejátszódó, nyomásfüggő gázcsere folyamat eredményeként kerül felvételre.

Az oxigén elsősorban a hemoglobinhoz kötött állapotban, a szisztémás keringés által szállítódik a test valamennyi szövetéhez. A vér által szállított oxigénnek csak nagyon kicsiny hányada található szabadon, a plazmában oldott állapotban.

Az oxigén sejtekbe történő bejutása, a parciális nyomás-különbségektől függő, szöveteken keresztül történő transzport folyamat eredményeként történik. A szervezetbe felvett oxigén csaknem teljes mértékben széndioxid formájában távozik, ami az intermedier anyagcsere terméke.

III.4 Toxikológia

A hatóanyagra vonatkozóan új toxikológiai vizsgálatok eredményei nem kerültek benyújtásra. Ilyenek elvégzése nem is volt indokolt, mivel a készítmény hatóanyaga több mint 100 éve ismert vegyület jól ismert toxikológiai tulajdonságokkal.

A hagyományos farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Hosszan tartó, folyamatos, 15 és 50% közötti dinitrogén-oxid expozíció neuropátiát okozott repülőkutya, sertések és majmok körében.

Teratogenitásra utaló eltérést észleltek patkányban 500 ppm-nél magasabb mértékű tartós dinitrogén-oxid alkalmazást követően.

Vemhes patkányoknál, akiknek a gesztáció 6-12. napja között minden nap 24 órán keresztül adtak 50-75% közötti mennyiségű dinitrogén-oxidot, nagyobb gyakorisággal volt kimutatható magzati halál, valamint a hátgerinc és a bordák rendellenessége.

A dinitrogén-oxid nyomokban jelenlevő koncentrációban ($\leq 1\%$) történő expozíciója károsan hatott a hím és nőstény patkányok fertilitására (a kis dózisban történő alkalmazás a reszorpció tekintetében növekvő, az elveszületések számát tekintve pedig csökkenő tendenciát eredményezett)

A nem-klinikai vizsgálatok során csak az 50% oxigéntartalmat jóval meghaladó adagolásnál észleltek hatásokat. Állatkísérletek adatai szerint a 100% oxigén hosszú távú, folyamatos belégzése súlyos következményekkel járhat, a tüdő, a szem és a központi idegrendszer szöveteiben károsodást idézhet elő.

III.5 Környezetterhelési kockázatbecslés

A Föld légkörében jelenlévő dinitrogén-oxid gáznak üvegházhatása van, tehát növeli a globális felmelegedést, azonban az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz kérelmezett indikációja szerinti, gyógyító intézetben történő felhasználásának kimutatható hatása ebből a szempontból nem várható.

III.6 A nem-klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyagok (dinitrogén-oxid és oxigén) jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyagok farmakológiai, kinetikai és toxikológiai tulajdonságai jól ismertek, újabb nem-klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

Az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz forgalomba hozatal iránti kérelme nem-klinikai szempontból elfogadható.

IV. KLINIKAI SZEMPONTOK

IV.1 Bevezetés

A dinitrogén-oxid és az oxigén a gyógyításban több, mint két évszázada használatosak. A dinitrogén-oxid a legrégebben ismert és használt érzéstelenítő, fájdalomcsillapító tulajdonságai pedig az 1800-as évektől ismeretesek. Tunstall 1961-ben említi a dinitrogén-oxid és oxigén elegyének alkalmazását fájdalomcsillapítás céljából.

A hatóanyag dinitrogén-oxid és oxigén humán farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek. Ennek megfelelően a készítmény terápiás előny/hátrány arányának eldöntéséhez további klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges. A beadvány szakirodalmon alapuló értékelésben összegzi a jelenlegi ismereteket a hatóanyag farmakológiai, farmakokinetikai, hatékonysági és biztonságossági jellemzőiről. Ilyen, szakirodalmon alapuló összefoglalás a jelen beadványtípus esetében megfelel a vonatkozó európai és magyar hatósági követelményeknek.

IV.2 Farmakokinetika

A dinitrogén-oxid inhaláció útján jut a szervezetbe, ahol a felvételének mértéke az alveolokapilláris nyomásgradienstől függ. Farmakokinetikája elsősorban a vérben és a szövetekben való oldhatóságának függvénye, amelyet a különböző szövetek megoszlási (disztribúciós) koefficiense határoz meg. Minél kevésbé oldható egy gáz ezekben a szövetekben, annál gyorsabb a felszívódása, így az egyensúlyi állapot annál gyorsabban jön létre. A dinitrogén-oxid alacsony oldhatóságának köszönhetően az abszorpciója és az eliminációja is gyorsabb, mint más inhalációs anesztetikumoknak.

A vérben és a szövetekben történő alacsony oldhatóság következtében a belélegzett dinitrogén-oxid mennyiségének 5 perc elteltével mintegy 80%-a jelenik meg a tüdő alveolusaiban, ahol a dinitrogén-oxid koncentráció a belélegzett gázelegy dinitrogén-oxid tartalmának függvénye.

Eloszlása a szövetek vérrellátásától függ, a legjobban vaszkularizált agyszövet telítődik legelőbb (kevesebb, mint 7 perc alatt). A plazmafehérjékhez nem kötődik.

A dinitrogén-oxid 35-ször jobban oldódik a vérben, mint a nitrogén, emiatt a levegővel telt zárt üregekbe gyorsabban diffundál be, mint ahogy onnan a nitrogén eltávozik, így ezekben az üregekben a nyomás növekedni fog.

A dinitrogén-oxid adagolásának befejezése után, az alveoláris koncentrációja gyorsan csökken, egy perc elteltével az alveolusokban visszamaradó mennyisége az eredetileg felvett mennyiségnek csupán 20 %-a.

A dinitrogén-oxid metabolizmusa elhanyagolható mértékű. Eliminációja elsősorban a tüdőn és kismértékben a bőrön keresztül történik. Az elimináció gyors, 10 perccel az adagolás befejezése után a vérben már nem mérhető dinitrogén-oxid koncentráció.

IV.3 Farmakodinámia

A készítmény hatásmechanizmusa ismert, a hatásmóddal kapcsolatos új vizsgálati eredményt a kérelmező nem nyújtott be. Az adott típusú beadvány esetében ez elfogadható.

Az 50%-os dinitrogén-oxid tartalmú gázkeverék fájdalomcsillapító hatással rendelkezik, ami növeli a fájdalomküszöböt különböző fájdalomingerek esetén. A fájdalomcsillapító hatás intenzitása elsősorban a beteg pszichés állapotától függ. Ebben a koncentrációban (50%) a dinitrogén-oxid anesztetikus hatása korlátozott. Ezekben a koncentrációkban a dinitrogén-oxid nyugtató és csillapító hatást biztosít, de a beteg továbbra is éber állapotú, könnyen ébreszthető, környezetével azonban bizonyos mértékig elveszti a kapcsolatot.

A dinitrogén-oxid direkt és indirekt hatásokat mutat az agyban és a gerincvelőben található neurotransmitter rendszerben (mint pl. az endogén opiát receptorok, GABA receptorok vagy a noradrenerg transzmisszió). Kimutatták, hogy a dinitrogén-oxid analgetikus hatása az α -adrenoreceptorok α_{2A} altípusának tulajdonítható. A dinitrogén-oxid analgetikus hatásának pontos farmakológiai mechanizmusa nem ismert.

Az 50%-os oxigénkoncentráció (mintegy kétszerese a környezeti levegőnek) biztosítja a jó oxigénellátást és a haemoglobin optimális oxigén telítettségét.

IV.4 Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosságot igazoló saját vizsgálatokat nem nyújtottak be. Ez szakirodalmon alapuló beadvány esetében elfogadható. A dinitrogén-oxid és oxigén klinikai hatékonyságát a megadott indikációban a több, mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati alkalmazás bizonyítja.

IV.5 Klinikai biztonságosság

A dinitrogén-oxid és oxigén klinikai biztonságosságát a több mint 10 évre visszatekintő jól megalapozott gyógyászati alkalmazás bizonyítja.

A dinitrogén-oxid és oxigén equimoláris elegyének mellékhatás-profilja jól ismert. A beadvány biztonságosságot áttekintő fejezete részletesen tárgyalja a dinitrogén-oxid valamint a dinitrogén-oxid és oxigén equimoláris elegyének ismert mellékhatásait, az egészségügyi személyzetre esetlegesen gyakorolt káros hatásait, melyek a készítmény alkalmazási előírásában is megfelelően fel vannak tüntetve.

Az alkalmazási előírás pontos betartása esetén a dinitrogén-oxid és oxigén equimoláris elegye a jóváhagyott indikációs területeken biztonságosan alkalmazható.

IV.6 Farmakovigilancia

IV.6.1 A Farmakovigilancia rendszer összefoglalása

A kérelmező által benyújtott Farmakovigilancia rendszer összefoglaló a hatályos szabályozásban (az Európai Bizottság 520/2012-es végrehajtási rendelete által) előírt követelményeknek megfelel.

IV.6.2 Kockázatkezelési terv

A gyógyszerbiztonsági aggályok összefoglalása	
Fontos azonosított kockázatok	- A B₁₂ vitamin inaktiválása, megaloblasztikus anémia (vérszegénység) és leukopenia (alacsony fehérvérsejt-szám) - Myelopathia (gerincvelő-betegség) - Polineuropathia (idegrendszeri toxicitás) - Paraparesis (részleges bénulás) - Csökkent hatásosság 3 évesnél fiatalabb gyermekek esetén - Légzési nehézségek újszülötteknél (ha a készítményt a szülés során alkalmazták) - Nyomás a középfülben és egyéb levegővel telt testüregekben - Kölcsönhatás a központi idegrendszerre ható gyógyszerekkel
Fontos lehetséges kockázatok	- Termékenység csökkenése az egészségügyi személyzetnél - Reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxikus hatás - Visszaélés, helytelen használat
Hiányzó információ	- Nincs

*Farmakovigilancia t*Farmakovigilancia terv: rutin farmakovigilancia tevékenység (mellékhatás-bejelentések gyűjtése és rendszeres szignál-detekció) elegendő a készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozható gyógyszerbiztonsági aggályok további jellemzésére, illetve az ezen aggályokkal kapcsolatos farmakovigilancia adatok gyűjtésére.

Kockázatcsökkentő intézkedések: rutin intézkedések (pl. a készítmény alkalmazási előírásában, illetve betegtájékoztatójában található utasítások és információk; vényhez kötött kiadhatóság) elegendőek a készítménnyel kapcsolatos gyógyszerbiztonsági aggályok előfordulásának és súlyosságának minimalizálásához. A kockázatcsökkentés érdekében meghatározott pontos információk és instrukciók a készítmény kísérőirataiban található.

IV.6.3 Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról szóló 15/2012.

(VIII.22.) EMMI rendelet 9. § (3) bekezdése értelmében az EMA által az európai internetes gyógyszerportálon közzé tett uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

IV.7 A klinikai szempontok megbeszélése

A beadvány a hatóanyag jól megalapozott gyógyászati felhasználásán alapszik. A hatóanyagok farmakológiai, kinetikai, hatékonysági és biztonságossági tulajdonságai jól ismertek, így újabb klinikai vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A szakirodalmon alapuló szakértői vélemény igazolja a készítmény hatékonyságát.

Az Oxidín 50%/50% túlnyomásos orvosi gáz forgalomba hozatal iránti kérelme klinikai szempontból elfogadható.

V. VÉGSŐ KÖVETKEZTETÉS, A TERÁPIÁS ELŐNY/HÁTRÁNY ÉRTÉKELÉSE ÉS JAVASLAT

V.1 Összefoglalás

A beadvány a dinitrogén-oxid és az oxigén ekvimoláris keverékét tartalmazó készítménye, mely több mint 10 éve jól megalapozott gyógyászati felhasználással rendelkezik az Egyesült Gazdasági Térségben. Javallatai: enyhe, vagy közepes intenzitású, rövid ideig tartó fájdalom kezelésére javallt, ha gyorsan kialakuló és gyorsan megszűnő fájdalomcsillapító hatást kívánnak elérni. Bármely életkorú beteg esetén alkalmazható, kivéve az egy hónapnál fiatalabb csecsemőket.

A benyújtott dokumentáció az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet 7. § (10) bekezdése által előírt követelményeknek formailag megfelelő és tudományosan alátámasztott. A kérelmező megfelelő átfogó irodalmi áttekintést nyújtott a dinitrogén-oxid és oxigén nem-klinikai és klinikai tulajdonságairól. További vizsgálatok elvégzése nem szükséges.

A készítmény minősége megfelelő. Nem-klinikai vagy klinikai kétségek nem merültek fel. A gázkeverékre vonatkozó nagy mennyiségű klinikai tapasztalat bizonyítja a vegyület terápiás értékét.

A terápiás előny/hátrány értékelése ennél fogva pozitív.

V.2 Osztályozás

Rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer.

V.3 Betegtájékoztató és konzultáció betegek célcsoportjaival

A betegtájékoztató és a címke szövege egyeztetésre került a betegek célcsoportjának képviselőivel az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek címkéjéről és betegtájékoztatójáról szóló 30/2005. (VIII. 2.) EüM rendelet 3. § (4) bekezdése előírásai szerint.

VI. Módosítások: az eredeti eljárás lezárása után tett lépések, amelyek érintik a Nyilvános értékelő jelentés szövegét

Ez a modul az eredeti eljárás befejezése után tett lépésekre vonatkozó információkat tartalmazza.

Tárgy	Iktatószám	A termékinformációt érinti:	Az eljárás megkezdésének kelte	Az eljárás befejezésének kelte	Engedélyezve vagy elutasítva	Értékelő jelentés csatolva: