

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for dinitrogenoxid , dinitrogenoxid/oxygen er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Ved undersøgelse af signalet stofmisbrug er der fundet mange tilfælde i litteraturen og EudraVigilance-databasen til underbygning af en sammenhæng. Det ser ud til, at der er risiko for afhængighed og misbrug af dinitrogenoxid (N₂O) ved erhvervsmæssig, rekreativ og medicinsk anvendelse (for indikationen smertelindring). For størstedelen af tilfældene fra EudraVigilance-databasen (50/52) var vurderingen, at der er en sandsynlig, meget sandsynlig eller mulig årsagssammenhæng. De fleste af tilfældene var ikke confounder-præget, og i ét tilfælde sås der klar aftagen af stofmisbrug ved seponering (de-challenge) tiltagen af stofmisbrug ved fornyet eksponering (positiv re-challenge). PRAC bemærkede, at der i produktresuméet for dinitrogenoxid-produktet Bus Oxy ikke er nogen omtale af afhængighed eller misbrug og ingen advarsel mod anvendelse af N₂O hos patienter med stofmisbrug i anamnesen.

Det bemærkes, at længere tids og i nogle tilfælde også kortere tids eksponering for N₂O er forbundet med nedbrydning af B12-vitamin, megaloblastisk anæmi og rygmarvsskade. I produktresuméet for dinitrogenoxid-produktet Bus Oxy er megaloblastisk anæmi og leukopeni anført i pkt. 4.8. Pkt. 4.8 omfatter en advarsel i tilfælde af formodet eller bekræftet vitamin B12-mangel eller i tilfælde af symptomer, der er forenelige med påvirket methioninsyntetase, og anbefaler administration af vitamin B-substitutionsbehandling. Andre bivirkninger, der er beskrevet udførligt i litteraturen, er imidlertid ikke omfattet af produktresuméet. Disse bivirkninger er subakutte kombineret rygmarvsdegeneration (understøttet af 40 tilfælde fra EudraVigilance-databasen), neuropati (22 tilfælde) [perifer neuropati (15 tilfælde), polyneuropati (7 tilfælde)] og myelopati (15 tilfælde).

PRAC vurderer, at risiciene ved kortere og/eller længere tids eksponering for dinitrogenoxid, herunder risikoen for inaktivering af B12-vitamin, bør fremgå af produktresuméet for N₂O-holdige produkter.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for dinitrogenoxid, dinitrogenoxid/oxygen er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det eller de lægemidler, der indeholder dinitrogenoxid, dinitrogenoxid/oxygen, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelse for lægemidler omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende dinitrogenoxid, dinitrogenoxid/oxygen allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det eller de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen:

Gentagen administration eller eksponering for dinitrogenoxid kan medføre afhængighed. Der bør udvises forsigtighed hos patienter med kendt stofmisbrug i anamnesen eller hos sundhedspersoner, der eksponeres for dinitrogenoxid i deres arbejde.

Dinitrogenoxid inaktiverer B12-vitamin, som er en cofaktor for methioninsyntase. Metaboliseringen af folat bliver således påvirket, og dna-syntesen nedsættes efter længere tids administration af dinitrogenoxid. Længerevarende eller hyppig anvendelse af dinitrogenoxid kan føre til megaloblastiske forandringer i knoglemarven, myeloneuropati og subakut kombineret rygmarvsdegeneration. Dinitrogenoxid bør ikke administreres uden tæt klinisk og hæmatologisk overvågning. En speciallæge i hæmatologi bør konsulteres i sådanne tilfælde.

I en hæmatologisk vurdering bør der indgå en vurdering af megaloblastiske forandringer i de røde blodlegemer og hypersegmentering af neutrofiler. Neurologisk toksicitet kan forekomme uden anæmi eller makrocytose og med vitamin B12-niveau inden for normalområdet. Hos patienter med udiagnosticeret subklinisk vitamin B12-mangel er der set neurologisk toksicitet efter enkelteksponeringer for dinitrogenoxid ved anæstesi.

Punkt 4.8: Bivirkninger

Afhængighed, myeloneuropati, neuropati, subakut rygmarvsdegeneration (hyppighed ikke kendt)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde januar 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	7. april 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	6. juni 2018