

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Distickstoffmonoxid (Lachgas), Distickstoffmonoxid / Sauerstoff wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Eine Untersuchung des Signals für Arzneimittelmissbrauch ergab eine beträchtliche Zahl von Fällen aus Veröffentlichungen und Eudravigilance (EV) als Beweise die einen Zusammenhang stützen. Das Risiko für Abhängigkeit und Missbrauch scheint mit der berufsmäßigen Verwendung, dem Freizeitkonsum und der medizinischen Verwendung (zur Schmerzstillung) von Distickstoffmonoxid (N₂O) aufzutreten. In der Mehrheit der EV-Fälle (50/52) wurde die Kausalität mit „wahrscheinlich“, „sehr wahrscheinlich“ oder „möglich“ bewertet. Die meisten der Fälle waren eindeutig, mit einer klaren Dechallenge und einer positiven Rechallenge in einem der Fälle. Der PRAC stellte fest, dass in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) von Distickstoffmonoxid Bus Oxy Abhängigkeit oder Missbrauch nicht erwähnt werden kein Warnhinweis hinsichtlich der Anwendung von N₂O bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Substanzmissbrauch enthalten ist.

Es wird festgestellt, dass die Langzeitexposition, in einigen Fällen jedoch bereits eine kurzzeitige Exposition, gegenüber N₂O mit einer Erschöpfung der Vitamin-B12-Reserven, megaloblastärer Anämie und Rückenmarksschädigungen in Zusammenhang steht. Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Distickstoffmonoxid Bus Oxy sind megaloblastäre Anämie und Leukopenie in Abschnitt 4.8 aufgeführt. Abschnitt 4.8 enthält einen Warnhinweis, dass in Verdachts- oder bestätigten Fällen von Vitamin-B12-Mangel, oder bei Auftreten von Symptomen, die mit einer Störung der Methioninsynthese vereinbar sind, eine Vitamin-B12-Substitutionstherapie verabreicht werden sollte. Allerdings sind andere Wirkungen, die ausführlich in der Fachliteratur beschrieben wurden, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht aufgeführt. Diese sind subakute kombinierte Rückenmarksdegeneration (gestützt durch 40 Fälle in EV), Neuropathie (22 Fälle), [periphere Neuropathie (15 Fälle), Polyneuropathie (7 Fälle)] und Myelopathie (15 Fälle).

Der PRAC ist der Auffassung, dass die Risiken eines kurzzeitigen und/oder langfristigen Missbrauchs von Distickstoffmonoxid und die Inaktivierung von Vitamin B12 in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels N₂O-haltiger Präparate aufgeführt werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Distickstoffmonoxid, Distickstoffmonoxid / Sauerstoff der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Distickstoffmonoxid, Distickstoffmonoxid / Sauerstoff enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Distickstoffmonoxid, Distickstoffmonoxid / Sauerstoff enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten und Antragsteller/ Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die CMDh Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die wiederholte Verabreichung von oder Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid kann zur Abhängigkeit führen. Bei Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte von Substanzmissbrauch bzw. bei Angehörigen der Gesundheitsberufe mit berufsbedingter Exposition gegenüber Distickstoffmonoxid ist Vorsicht geboten.

Distickstoffmonoxid verursacht eine Inaktivierung von Vitamin B12, einem Ko-Faktor der Methioninsynthase. Folglich ist der Folat-Metabolismus gestört und die DNA-Synthese wird durch eine längere Verabreichung von Distickstoffmonoxid beeinträchtigt. Die längere oder häufige Anwendung von Distickstoffmonoxid kann zu megaloblastären Knochenmarkveränderungen, Myeloneuropathie und subakuter kombinierter Rückenmarksdegeneration führen. Distickstoffmonoxid sollte nur unter engmaschiger klinischer Beobachtung und hämatologischer Überwachung angewendet werden. In solchen Fällen sollte der fachkundige Rat eines Hämatologen eingeholt werden.

Im Rahmen der hämatologischen Beurteilung sollte eine Prüfung auf megaloblastäre Veränderungen der roten Blutkörperchen und Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten stattfinden. Neurotoxizität kann ohne gleichzeitige Anämie oder Makrozytose und bei Vitamin-B12-Konzentrationen im Normalbereich auftreten. Bei Patienten mit nicht diagnostiziertem subklinischem Vitamin-B12-Mangel ist nach einmaligen Expositionen gegenüber Distickstoffmonoxid während der Anästhesie Neurotoxizität aufgetreten.

Abschnitt 4.8: Nebenwirkungen

Abhängigkeit, Myeloneuropathie, Neuropathie, subakute kombinierte Rückenmarksdegeneration (Häufigkeit nicht bekannt)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Februar 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. April 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	6. Juni 2018