

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el óxido nitroso, óxido nitroso/oxígeno, las conclusiones científicas son las siguientes:

La investigación de la señal de abuso de drogas reveló un número significativamente elevado de publicaciones y de casos de Eudravigilance (EV) que corroboran la asociación. Parece que el riesgo de adicción y abuso de óxido nitroso (N₂O) se produce con el uso laboral, recreativo y médico (en la indicación de analgesia). El resultado de la evaluación de la causalidad de la mayoría de los casos de EV (50/52) fue de probable, muy probable o posible. La mayoría de los casos fueron evidentes, observándose una clara interrupción de la exposición y una reexposición positiva en un caso. El PRAC señaló que en la ficha técnica o resumen de las características del producto (RPC) del óxido nitroso Bus Oxy no se mencionan la adicción ni el abuso y no se incluye ninguna advertencia sobre el uso de N₂O en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias.

Se observa que la exposición al N₂O a largo plazo, y en algunos casos incluso a corto plazo, se asocia a una disminución de la vitamina B12, anemia megaloblástica y lesión de la médula espinal. Según la ficha técnica del óxido nitroso Bus Oxy, la anemia megaloblástica y la leucopenia se mencionan en la sección 4.8. Se incluye una advertencia en la sección 4.8 relativa a los casos de déficit de vitamina B12 supuestos o confirmados, y en caso de que aparezcan síntomas compatibles con afectación de la metionina sintetasa, se debe administrar tratamiento de reposición de vitamina B. Sin embargo, otros efectos que se han descrito en la bibliografía extensamente no se incluyen en la ficha técnica. Se trata de degeneración medular combinada subaguda (respaldado por 40 casos en EV), neuropatía (22 casos), [neuropatía periférica (15 casos), polineuropatía (7 casos)] y mielopatía (15 casos).

El PRAC considera que los riesgos de abuso del óxido nitroso a corto o a largo plazo y de inactivación de la vitamina B12 se deben describir en la ficha técnica de los productos que contengan N₂O.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para el óxido nitroso, óxido nitroso/oxígeno, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) óxido nitroso, óxido nitroso/oxígeno no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen óxido nitroso, óxido nitroso/oxígeno y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La administración o la exposición repetida al óxido nitroso pueden provocar adicción. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias o en los profesionales sanitarios con exposición laboral al óxido nitroso.

El óxido nitroso inactiva la vitamina B12, que es un cofactor de la metionina sintasa. Por consiguiente, la administración prolongada de óxido nitroso interfiere en el metabolismo del folato y altera la síntesis de ADN. El uso prolongado o frecuente de óxido nitroso puede provocar alteraciones medulares megaloblásticas, mieloneuropatía y degeneración combinada subaguda de la médula espinal. No se debe utilizar óxido nitroso sin una estrecha supervisión clínica y controles hematológicos. En estos casos, se debe solicitar asesoramiento especializado a un hematólogo.

La evaluación hematológica debe incluir la detección de alteraciones megaloblásticas en los eritrocitos y de hipersegmentación de neutrófilos. Se puede producir toxicidad neurológica en ausencia de anemia o macrocitosis y cuando los niveles de vitamina B12 están en el rango normal. Se ha observado toxicidad neurológica en pacientes con déficit subclínico de vitamina B12 no diagnosticado tras una única exposición al óxido nitroso durante la anestesia.

Sección 4.8: Reacciones adversas

Adicción, mieloneuropatía, neuropatía, degeneración subaguda de la médula espinal con frecuencia desconocida

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de febrero de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	04/04/2018
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	06/06/2018