

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes
de la/des autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le protoxyde d'azote et l'association protoxyde d'azote/oxygène, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

L'enquête portant sur le signal d'utilisation abusive de ces produits a permis de mettre en évidence un nombre important de cas d'abus dans la littérature et dans Eudravigilance (EV) ce qui conforte ce risque d'abus. Le risque d'addiction et d'abus du protoxyde d'azote (N₂O) semble survenir dans le cadre d'un usage professionnel, récréatif et médical (lorsque le N₂O est utilisé comme analgésique). Pour la majorité de ces cas d'abus rapportés dans EudraVigilance avec le protoxyde d'azote (50/52), le lien de causalité a été évalué comme probable, très probable ou possible. La plupart des cas n'étaient pas associés à des facteurs confondants et faisaient l'objet d'un «déchallenge» positif et pour un cas d'un «rechallenge» positif. Le PRAC a observé que le risque d'addiction et d'abus n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du protoxyde d'azote Bus Oxy et qu'il n'y a aucune mise en garde sur l'utilisation du N₂O chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie.

Il est à noter que l'exposition à long terme au N₂O, mais aussi dans certains cas l'exposition à court terme, est associée à une carence en vitamine B12, une anémie mégalo-blastique et des lésions de la moelle épinière. D'après le RCP du protoxyde d'azote Bus Oxy, l'anémie mégalo-blastique et la leucopénie sont mentionnées dans la rubrique 4.8. Il existe également une mise en garde dans la rubrique 4.8 du RCP signalant des cas avérés ou suspectés de carence en vitamine B12 et informant sur la nécessité de supplémenter le patient en vitamine B12 lorsque des symptômes compatibles avec une altération du fonctionnement de la méthionine synthase (enzyme dépendante de la vitamine B12) sont visibles. Cependant, d'autres effets qui ont été largement décrits dans la littérature ne sont pas inclus dans le RCP. Parmi ces effets, figurent la dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière (40 cas dans EudraVigilance), la neuropathie (22 cas), [neuropathie périphérique (15 cas), polyneuropathie (7 cas)] et la myélopathie (15 cas).

Par conséquent, au vu des données présentées dans le dernier PSUR évalué, le PRAC considère que le risque d'abus à court et/ou long terme de protoxyde d'azote ainsi que le risque d'inactivation de la vitamine B12 doivent être mentionnés dans le RCP des produits contenant du N₂O.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au protoxyde d'azote et à l'association protoxyde d'azote/oxygène, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du protoxyde d'azote ou l'association protoxyde d'azote/oxygène demeure inchangé, sous réserve des modifications de l'informations sur le produit proposées.

Dans le cadre de l'évaluation du dernier PSUSA, le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisations de mise sur le marché du produit inclus dans ce PSUSA doit être modifiée. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du protoxyde d'azote, ou l'association protoxyde d'azote/oxygène, sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les demandeurs/ titulaires de l'AMM tiennent compte de cette position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit
du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:

L'administration ou l'exposition répétée au protoxyde d'azote peut entraîner une addiction. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant des antécédents connus de toxicomanie ou chez les professionnels de santé exposés au protoxyde d'azote.

Le protoxyde d'azote provoque l'inactivation de la vitamine B12 qui est un cofacteur de la méthionine synthase. À la suite d'une administration prolongée de protoxyde d'azote, le métabolisme du folate est perturbé et la synthèse de l'ADN est altérée. L'utilisation prolongée ou fréquente de protoxyde d'azote peut provoquer des modifications de la moelle osseuse (anémie mégaloblastique), une myélonuropathie et une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière. Le protoxyde d'azote ne doit pas être utilisé en l'absence d'une surveillance clinique étroite et d'un suivi hématologique. En présence de tels cas, il convient de consulter un hématologue.

Le bilan hématologique doit inclure le contrôle de la variation mégaloblastique des globules rouges et de l'hypersegmentation des neutrophiles. Une toxicité neurologique peut survenir sans anémie ou macrocytose et avec des taux de vitamine B12 s'inscrivant dans les valeurs normales. Une toxicité neurologique est apparue chez des patients atteints d'une carence subclinique en vitamine B12 non diagnostiquée après des expositions uniques au protoxyde d'azote au cours d'une anesthésie.

Rubrique 4.8: Effets indésirables

Addiction, myélonuropathie, neuropathie, dégénérescence subaiguë de la moelle épinière de fréquence indéterminée

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	réunion du CMDh de février 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	7 avril 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	6 juin 2018