

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per azoto protossido e azoto protossido/ossigeno, le conclusioni scientifiche sono le seguenti.

Indagini sulla segnalazione di abuso di farmaci hanno rivelato l'esistenza di una vasta letteratura e numerosi casi in EudraVigilance (EV), quali prove, a sostegno dell'associazione. Il rischio di dipendenza e abuso sembra verificarsi con l'uso professionale, ricreativo e medico (come analgesico), di azoto protossido (N₂O). Per la maggioranza dei casi EV (50/52), il nesso di casualità è stato valutato come probabile, molto probabile o possibile. La maggior parte dei casi non presentava dubbi, ed in 1 caso è stata certa, a seguito di sospensione del farmaco (*dechallenge*) e risomministrazione (*rechallenge*) positiva. Il PRAC ha notato che nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di azoto protossido Bus Oxy non si fa cenno a dipendenza o abuso e non vi è alcuna avvertenza sull'uso di N₂O nei pazienti con anamnesi di abuso di sostanze.

Va osservato che un'esposizione a lungo termine a N₂O, ma in certi casi persino una esposizione a breve termine, è associata a deplezione di vitamina B12, anemia megaloblastica e danno del midollo spinale. Al paragrafo 4.8, del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di azoto protossido Bus Oxy, sono riportate anemia megaloblastica e leucopenia. Al paragrafo 4.8, è riportata un'avvertenza relativa ai casi di carenza, sospetta o confermata, di vitamina B12, o nel caso in cui si manifestino sintomi compatibili con un interessamento della metionina sintetasi, per cui si rende necessario somministrare una terapia sostitutiva a base di vitamina B. Tuttavia, altri effetti, descritti in maniera dettagliata in letteratura, non sono inclusi nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Questi sono, degenerazione combinata subacuta del midollo spinale (supportata da 40 casi, in EV), neuropatia (22 casi), [neuropatia periferica (15 casi), polineuropatia (7 casi)] e mielopatia (15 casi)].

Il PRAC ritiene che il rischio di abuso a breve e/o a lungo termine di azoto protossido e d'inattivazione della vitamina B12, debbano essere illustrati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei preparati contenenti N₂O.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh), concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su azoto protossido e azoto protossido/ossigeno, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) azoto protossido e azoto protossido/ossigeno, sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh conclude che l'obiettivo della valutazione di questosinngolo PSUR sia la modifica dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto.. Nella misura in cui altri medicinali contenenti azoto protossido e azoto protossido/ossigeno fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i)
autorizzato(i) a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego:

La somministrazione ripetuta o l'esposizione all'azoto protossido può portare a dipendenza. Occorre prestare attenzione ai pazienti con anamnesi positiva di abuso di sostanze o agli operatori sanitari con esposizione professionale all'azoto protossido.

L'azoto protossido causa inattivazione della vitamina B12, che è un cofattore della metionina sintasi. A seguito di prolungata somministrazione di azoto protossido, il metabolismo dei folati risulta, di conseguenza, alterato e la sintesi del DNA compromessa.. Un uso prolungato o frequente di azoto protossido può comportare alterazioni megaloblastiche del midollo, mieloneuropatia e degenerazione subacuta combinata del midollo spinale. Non utilizzare azoto protossido senza una stretta supervisione clinica e un monitoraggio ematologico. In tali circostanze deve essere consultato un ematologo, in qualità di specialista.

La valutazione ematologica deve comprendere una valutazione riguardante l'alterazione megaloblastica dei globuli rossi e l'ipersegmentazione dei neutrofili. Può manifestarsi tossicità neurologica senza anemia o macrocitosi e con livelli di vitamina B12 nella norma. In corso di anestesia, nei pazienti con carenza subclinica di vitamina B12, non diagnosticata, si è manifestata tossicità neurologica dopo un'unica esposizione all'azoto protossido .

Paragrafo 4.8: Effetti indesiderati

Dipendenza, mieloneuropatia, neuropatia, degenerazione subacuta del midollo spinale, con frequenza non nota

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di febbraio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 aprile 2018
Implementazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della domanda di variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 giugno 2018