

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor distikstofoxide, distikstofoxide / zuurstof, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Uit onderzoek naar het signaal van misbruik van het geneesmiddel bleek dat er in de literatuur en EudraVigilance (EV) melding wordt gemaakt van een significant aantal gevallen, als bewijs ter ondersteuning van het verband. Het risico op verslaving en misbruik blijkt op te treden bij beroepsmatig, recreatief en medisch gebruik (voor de indicatie analgesie) van distikstofoxide (N₂O). In het merendeel van de gevallen in EV (50/52) was de uitkomst van de beoordeling van de causaliteit waarschijnlijk, zeer waarschijnlijk of mogelijk. In de meeste gevallen was geen sprake van interferentie en in één geval trad een duidelijke deprovocatie en positieve herprovocatie op. Het PRAC merkte op dat in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van distikstofoxide van Bus-Oxy verslaving of misbruik niet worden genoemd en geen waarschuwing over het gebruik van N₂O bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik is opgenomen.

Er wordt opgemerkt dat langdurige blootstelling, maar in sommige gevallen zelfs kortdurende blootstelling aan N₂O, in verband wordt gebracht met vitamine B12-depletie, megaloblastaire anemie en schade aan het ruggenmerg. Megaloblastaire anemie en leukopenie zijn opgenomen in rubriek 4.8 van de SPC van distikstofoxide van Bus-Oxy. In rubriek 4.8 is de waarschuwing opgenomen dat bij gevallen van vermoede of bevestigde vitamine B12-deficiëntie of wanneer zich symptomen voordoen die overeenkomen met een verminderde methioninesynthetase, substitutietherapie met vitamine B moet worden toegediend. Andere effecten die uitvoerig in de literatuur zijn beschreven, zijn echter niet in de SPC opgenomen. Het betreft subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg (ondersteund door 40 gevallen in EV), neuropathie (22 gevallen), [perifere neuropathie (15 gevallen), polyneuropathie (7 gevallen)] en myelopathie (15 gevallen).

Het PRAC is van oordeel dat de risico's van kortdurend en/of langdurig misbruik van distikstofoxide en de inactivatie van vitamine B12 moeten worden opgenomen in de SPC van de middelen die N₂O bevatten.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor distikstofoxide, distikstofoxide / zuurstof is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) distikstofoxide, distikstofoxide / zuurstof bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die distikstofoxide, distikstofoxide / zuurstof bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:

Herhaalde toediening van of blootstelling aan distikstofoxide kan leiden tot verslaving. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugsmisbruik of bij professionele zorgverleners die beroepsmatig worden blootgesteld aan distikstofoxide.

Distikstofoxide veroorzaakt inactivatie van vitamine B12, wat een cofactor is voor methioninesynthase. Als gevolg hiervan worden het foliumzuurmetabolisme en de DNA-synthese verstoord na langdurige toediening van distikstofoxide. Langdurig of frequent gebruik van distikstofoxide kan leiden tot megaloblastaire veranderingen in het beenmerg, myeloneuropathie en subacute gecombineerde degeneratie van het ruggenmerg. Distikstofoxide mag niet worden gebruikt zonder nauwlettende klinische en hematologische controle. In dergelijke gevallen dient advies bij een hematoloog te worden ingewonnen.

De hematologische beoordeling dient een beoordeling voor megaloblastaire veranderingen in de rode bloedcellen en hypersegmentatie van neutrofielen te omvatten. Neurologische toxiciteit kan optreden zonder anemie of macrocytose en met een vitamine B12-spiegel binnen het normale bereik. Bij patiënten met ongediagnosticeerde subklinische vitamine B12-deficiëntie trad neurologische toxiciteit op na enkelvoudige blootstelling aan distikstofoxide tijdens verdoving.

Rubriek 4.8: Bijwerkingen

Verslaving, myeloneuropathie, neuropathie, subacute degeneratie van het ruggenmerg frequentie niet bekend

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Februari 2018, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	7 april 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	6 juni 2018