

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)  
autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o protóxido de azoto, protóxido de azoto/oxigénio, as conclusões científicas são as seguintes:

A investigação dos sinais de abuso do medicamento revelou um número significativo de casos descritos na literatura e na EudraVigilance (EV), como evidência para sustentar a associação. O risco de dependência e abuso parece ocorrer com o uso ocupacional, recreativo e médico (para a indicação de analgesia) do protóxido de azoto (N<sub>2</sub>O). A maioria dos casos registados na EV (50/52) teve um resultado de avaliação da causalidade como provável, muito provável ou possível. Quase todos os casos foram conclusivos, com um caso claro de *dechallenge* e de *rechallenge* positivo. O PRAC observou que, no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Protóxido de Azoto Bus Oxy, não existe nenhuma referência à dependência ou abuso nem qualquer advertência sobre a utilização de N<sub>2</sub>O em doentes com antecedentes de abuso de substâncias.

Observa-se que a exposição a longo prazo (em alguns casos, inclusive a exposição a curto prazo) a N<sub>2</sub>O está associada a depleção de vitamina B12, anemia megaloblástica e lesões da medula espinal. A secção 4.8 do RCM do Protóxido de Azoto Bus Oxy refere anemia megaloblástica e leucopenia. Existe uma advertência na secção 4.8 relativa a casos de deficiência de vitamina B12, suspeita ou confirmada, ou em que se verifiquem sintomas compatíveis com perturbações da metionina sintetase, nos quais deve ser administrada terapêutica de substituição de vitamina B12. No entanto, o RCM não inclui outros efeitos que foram descritos extensivamente na literatura. Estes efeitos são degeneração subaguda combinada da medula espinal (corroborada por 40 casos na EV), neuropatia (22 casos) — neuropatia periférica (15 casos) e polineuropatia (7 casos) — e mielopatia (15 casos).

O PRAC considera que os riscos de abuso a curto e/ou longo prazo de protóxido de azoto e a inativação da vitamina B12 devem ser referidos no RCM dos medicamentos contendo N<sub>2</sub>O.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao protóxido de azoto, protóxido de azoto/oxigénio, o CMDh considera que a relação risco-benefício do(s) medicamento(s) que contém (contêm) protóxido de azoto, protóxido de azoto/oxigénio se mantém inalterada na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm protóxido de azoto, protóxido de azoto/oxigénio estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e os titulares/requerentes das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)  
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

## Resumo das Características do Medicamento

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

**A administração ou a exposição repetida ao protóxido de azoto pode conduzir a dependência. Devem ser tomadas precauções em doentes com história conhecida de abuso de substâncias ou em profissionais de saúde com exposição ocupacional ao protóxido de azoto.**

**O protóxido de azoto causa a inativação da vitamina B12, que é um cofator da metionina sintetase. Por conseguinte, há interferência no metabolismo dos folatos e a síntese de ADN é alterada após administração prolongada de protóxido de azoto. A utilização prolongada ou frequente de protóxido de azoto pode resultar em alterações megaloblásticas da medula óssea, mieloneuropatia e degeneração subaguda combinada da medula espinal. O protóxido de azoto não deve utilizado sem supervisão clínica cuidadosa e monitorização hematológica. Nestes casos, deve ser consultado um especialista em hematologia.**

**A avaliação hematológica deve incluir uma avaliação das alterações megaloblásticas nos eritrócitos e da hipersegmentação dos neutrófilos. A toxicidade neurológica pode ocorrer sem anemia ou macrocitose e com os níveis de vitamina B12 no intervalo normal. Em doentes com deficiência subclínica de vitamina B12 não diagnosticada, verificou-se toxicidade neurológica após exposições únicas ao protóxido de azoto durante a anestesia.**

### Secção 4.8: Efeitos indesejáveis

**Dependência, mieloneuropatia, neuropatia, degeneração subaguda da medula espinal (frequência desconhecida)**

### **Anexo III**

**Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de fevereiro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	7 de abril de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de junho de 2018