

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru protoxid de azot, protoxid de azot/oxigen, concluziile științifice sunt următoarele:

Investigația semnalului de abuz de medicamente a evidențiat un număr mare de cazuri în literatura de specialitate și în baza de date Eudravigilance (EV) ca dovezi în sprijinul asocierii. Riscul de dependență și abuz pare să apară în cazul utilizării în scopuri profesionale, recreative și medicale (pentru indicația de utilizare ca analgezic) a protoxidului de azot (N₂O). În majoritatea cazurilor din EV (50/52), evaluarea cauzalității a rezultat ca fiind probabilă, foarte probabilă sau posibilă. Cele mai multe cazuri au fost lipsite de ambiguitate, cu un efect clar la întreruperea administrării și o reparație a simptomelor la reluarea administrării într-un caz. PRAC a constatat că în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru protoxidul de azot Bus Oxy nu există nicio mențiune cu privire la dependență sau abuz și nicio atenționare privind utilizarea N₂O la pacienții cu antecedente de abuz de substanțe.

S-a remarcat faptul că expunerea pe termen lung, însă în unele cazuri chiar și expunerea pe termen scurt la N₂O, este asociată cu deficit de vitamina B12, anemie megaloblastică și leziuni ale măduvei spinării. În conformitate cu RCP-ul pentru protoxidul de azot Bus Oxy, anemia megaloblastică și leucopenia sunt enumerate la punctul 4.8. La punctul 4.8 există o atenționare privind faptul că în cazurile de deficit suspectat sau confirmat de vitamina B12 sau dacă apar simptome compatibile cu afectarea metionin-sintetazei, trebuie administrată terapie de substituție cu vitamina B. Cu toate acestea, alte efecte care au fost descrise extensiv în literatura de specialitate nu sunt incluse în RCP. Acestea sunt: degenerare combinată subcută a măduvei spinării (susținută de 40 de cazuri din EV), neuropatie (22 de cazuri), [neuropatie periferică (15 cazuri), polineuropatie (7 cazuri)] și mielopatie (15 cazuri).

PRAC consideră că riscurile de abuz de protoxid de azot pe termen scurt și/sau lung și de inactivare a vitaminei B12 trebuie prezentate în RCP-ul pentru medicamentele care conțin N₂O.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru protoxid de azot, protoxid de azot/oxigen, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin protoxid de azot, protoxid de azot/oxigen este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin protoxid de azot, protoxid de azot/oxigen sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca statele membre implicate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.4 *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:*

Administrarea sau expunerea repetată la protoxid de azot poate duce la dependentă. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente cunoscute de abuz de substanțe sau la profesioniștii din domeniul sănătății cu risc de expunere profesională la protoxid de azot.

Protoxidul de azot provoacă inactivarea vitaminei B12, care este un cofactor al metionin-sintetazei. Prin urmare, acesta interferează cu metabolismul folatului, iar sinteza ADN este afectată după administrarea prelungită a protoxidului de azot. Utilizarea prelungită sau frecventă a protoxidului de azot poate duce la modificări megaloblastice la nivelul măduvei osoase, mieloneuropatie și degenerare subacută combinată a măduvei spinării. Protoxidul de azot trebuie utilizat doar sub supraveghere clinică atentă și monitorizare hematologică. În astfel de cazuri, trebuie consultat un hematolog pentru recomandări de specialitate.

Evaluarea hematologică trebuie să includă evaluarea pentru modificarea megaloblastică a globulelor roșii și hipersegmentarea neutrofilelor. Toxicitatea neurologică poate să apară fără anemie sau macrociteză și cu niveluri ale vitaminei B12 situate în intervalul de valori normale. La pacienții cu deficit subclinic nedagnosticat de vitamina B12, toxicitatea neurologică a apărut după o singură expunere la protoxidul de azot în timpul anesteziei.

Punctul 4.8: Reacții adverse

Dependentă, mieloneuropatie, neuropatie, degenerare subacută a măduvei spinării cu frecvență necunoscută

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din februarie 2018
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	7 aprilie 2018
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 iunie 2018