

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za dušikov oksid, dušikov oksid/kisik so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Raziskava glede znakov zlorabe zdravila je razkrila zelo obsežno literaturo in številne primere v sistemu Eudravigilance (EV), ki podpirajo to povezavo. Zdi se, da se tveganje za zasvojenost in zlorabo pojavlja pri poklicni, rekreacijski in medicinski uporabi (za indikacijo analgezije) dušikovega oksida (N_2O). Pri večini primerov v sistemu Eudravigilance (50 od 52) je bil pri oceni vzročnosti ugotovljen verjeten, zelo verjeten ali možen vzrok. Večina primerov je bila brez begavih spremenljivk, jasno izvenitev neželenih učinkov po prekinitvi zdravljenja in pojav neželenih učinkov po ponovnem začetku zdravljenja pa sta se pojavila v enem primeru. Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je ugotovil, da v povzetku glavnih značilnosti zdravila Nitros Oxide Bus Oxy zasvojenost in zloraba nista omenjeni, poleg tega pa tudi ni opozorila o uporabi N_2O pri bolnikih z anamnezo zlorabe snovi.

Opozoriti je treba, da se dolgotrajna, v nekaterih primerih pa celo kratkotrajna izpostavljenost N_2O , povezuje z izčrpanjem zalog vitamina B12, megaloplastno anemijo in poškodbo hrbtenjače. Skladno s povzetkom glavnih značilnosti zdravila Nitrous oxide Bus Oxy sta megaloplastna anemija in levkopenija navedeni v poglavju 4.8. V poglavju 4.8 je opozorilo o primerih potrjenega pomanjkanja vitamina B12 ali suma nanj, če pa pride do simptomov, skladnih s prizadetostjo metionin sintetaze, pa je treba uvesti zdravljenje z nadomeščanjem vitamina B. Drugi v literaturi obsežno opisani učinki pa v povzetek glavnih značilnosti zdravila niso vključeni. Ti so subakutna kombinirana degeneracija hrbtenjače (podprta s 40 primeri v sistemu Eudravigilance), nevropatija (22 primerov), [periferna nevropatija (15 primerov), polinevropatija (7 primerov)] in mielopatija (15 primerov).

Odbor PRAC meni, da morata biti za zdravila, ki vsebujejo N_2O , v povzetku glavnih značilnosti zdravila navedeni tveganji za kratko in/ali dolgoročno zlorabo dušikovega oksida ter za inaktivacijo vitamina B12.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za dušikov oksid, dušikov oksid/kisik skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) dušikov oksid, dušikov oksid/kisik, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo dušikov oksid, dušikov oksid/kisik, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:

Večkratno dajanje dušikovega oksida ali izpostavljenost dušikovemu oksidu lahko povzroči zasvojenost. Previdnost je potrebna pri bolnikih z znano anamnezo zlorabe snovi in pri zdravstvenih delavcih s poklicno izpostavljenostjo dušikovemu oksidu.

Dušikov oksid povzroča inaktivacijo vitamina B12, ki je kofaktor metionin sintaze. Dolgotrajno dajanje dušikovega oksida posledično ovira presnovo folata in zmanjšuje sintezo DNK. Dolgotrajna ali pogosta uporaba dušikovega oksida lahko povzroči megaloblastne spremembe kostnega mozga, mielonevropatijo in subakutno kombinirano degeneracijo hrbtenjače. Dušikov oksida se ne sme dajati brez natančnega kliničnega nadzora in hematološkega spremljanja. V takih primerih se je treba posvetovati s hematologom.

Hematološka ocena mora vključevati oceno megaloblastnih sprememb v eritrocitih in hipersegmentacije nevtrofilcev. Nevrološka toksičnost se lahko pojavi brez anemije ali makrocitoze in pri ravneh vitamina B12 v okviru normalne vrednosti. Pri bolnikih z nedagnosticiranim subkliničnim pomanjkanjem vitamina B12 se je nevrološka toksičnost pojavila po eni sami izpostavitvi dušikovemu oksidu med anestezijo.

Poglavje 4.8: Neželeni učinki

Zasvojenost, mielonevropatija, nevropatija, subakutna degeneracija hrbtenjače – pogostost neznana.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh februarja 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	7. april 2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	6. junij 2018