

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för lustgas, lustgas/syrgas dras följande vetenskapliga slutsatser:

Undersökning av signalen om läkemedelsmissbruk avslöjade en betydande mängd fall i litteraturen och Eudravigilance (EV), som evidens till stöd för sambandet. Risken för beroende och missbruk verkar förekomma vid yrkesmässig användning, rekreativ användning och medicinsk användning (för indikationen analgesi) av lustgas (kväveoxid, N₂O). Majoriteten av EV-fallen (50/52) hade resultatet troligt, mycket troligt eller möjligt när det gällde orsakssamband. De flesta av fallen hade inga störningseffekter, med en tydlig utsättning och positiv återinsättning som förekom i 1 fall. PRAC noterade att det i produktresumén (SPC) till Nitrous oxide Bus Oxy inte nämns något om beroende eller missbruk, och det finns ingen varning om användning av N₂O till patienter med tidigare substansmissbruk.

Det noteras att långvarig exponering, men i vissa fall även kortvarig exponering, för N₂O är förenad med vitamin B12-brist, megaloblastanemi och skador på ryggmärgen. Enligt produktresumén för Nitrous oxide Bus Oxy listas megaloblastanemi och leukopeni i avsnitt 4.8. Det finns en varning i avsnitt 4.8 angående fall av misstänkt eller bekräftad vitamin B12-brist, eller där det finns symtom som stämmer med berörd metioninsyntetas. Då ska behandling med vitamin B-ersättning ges. Andra effekter som har beskrivits utförligt i litteraturen ingår emellertid inte i produktresumén. Dessa är subakut kombinerad ryggmärgsdegeneration (stöds av 40 fall i EV), neuropati (22 fall), [Perifer neuropati (15 fall), polyneuropati (7 fall)] och myelopati (15 fall).

PRAC anser att riskerna med kort- och/eller långvarigt missbruk av lustgas och inaktiveringen av vitamin B12 ska finnas med i produktresumén till produkter som innehåller N₂O.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för lustgas, lustgas/syrgas anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller lustgas, lustgas/syrgas är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller lustgas, lustgas/syrgas för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de berörda medlemsstaterna och sökanden/innehavarna av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till CMD(h):s ställningstagande.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

4.4 Varningar och försiktighet

Upprepad administrering av eller exponering för lustgas kan leda till beroende. Försiktighet bör iakttas när det gäller patienter med känt tidigare substansmissbruk eller hälso- och sjukvårdspersonal som yrkesmässigt exponeras för lustgas.

Lustgas ger upphov till inaktivering av vitamin B12, vilket är en kofaktor till metioninsyntas. Folatmetabolism störs följaktligen och DNA-syntes försämras efter långvarig administrering av lustgas. Långvarig eller frekvent användning av lustgas kan leda till megaloblastförändringar i benmärg, myeloneuropati och subakut kombinerad ryggmärgsdegeneration. Lustgas bör inte användas utan noggrann klinisk övervakning och hematologiska kontroller. Specialistråd bör inhämtas från en hematolog i sådana fall.

Hematologiska bedömningar bör innefatta bedömning av megaloblastförändring i röda blodceller och hypersegmentering av neutrofiler. Neurologisk toxicitet kan förekomma utan anemi eller makrocytos och med vitamin B12-nivåer inom det normala intervallet. Hos patienter med odiagnostiserad subklinisk brist på vitamin B12, har neurologisk toxicitet uppkommit efter engångsexponeringar för lustgas under anestesi.

Avsnitt 4.8: Biverkningar

Beroende, myeloneuropati, neuropati, subakut ryggmärgsdegeneration med okänd frekvens

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Februari 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 april 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 juni 2018