

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) oxidu dusného, oxidu dusného / kyslíku byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vyšetřování podnětu ohledně zneužívání léčiv odhalilo velké množství literatury a případů z databáze EudraVigilance (EV), což je důkazem pro možnou souvislost. Riziko závislosti a zneužívání se objevuje v souvislosti s pracovním, rekreačním a lékařským použitím (v indikaci analgezie) oxidu dusného (N₂O). Ve většině případů z databáze EV (50/52) byl výsledek posouzení příčinné souvislosti hodnocen jako pravděpodobný, vysoce pravděpodobný nebo možný. Většina případů byla jednoznačná, kdy v jednom případě došlo k jasné dechallenge a pozitivní rechallenge. Výbor PRAC poznamenal, že v souhrnu údajů o přípravku oxidu dusného Bus Oxy není uvedena žádná zmínka o závislosti nebo zneužívání a žádné upozornění ohledně používání N₂O u pacientů s anamnézou zneužívání návykových látek.

Je třeba poznamenat, že dlouhodobá expozice – ale v některých případech i krátkodobá expozice – N₂O je spojena s deplecí vitamínu B12, megaloblastickou anémií a poškozením míchy. Podle souhrnu údajů o přípravku oxidu dusného Bus Oxy je megaloblastická anémie a leukopenie uvedena v bodu 4.8. V bodu 4.8 je uvedeno upozornění týkající se případů s potvrzeným nedostatkem vitamínu B12 nebo podezřením na něj, a pokud se vyskytnou příznaky odpovídající narušení methionin syntetázy, měla by být podána substituční léčba vitamínem B. V souhrnu údajů o přípravku však nejsou zahrnuty jiné účinky, které byly v literatuře podrobně popsány. Jedná se o subakutní kombinovanou degeneraci míchy (podpořeno 40 případy v databázi EV), neuropatii (22 případů), a to periferní neuropatii (15 případů) a polyneuropatii (7 případů), a myelopatii (15 případů).

Výbor PRAC se domnívá, že rizika krátkodobého a/nebo dlouhodobého zneužívání oxidu dusného a inaktivace vitamínu B12 by měla být uvedena v souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující N₂O.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se oxidu dusného, oxidu dusného / kyslíku skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících oxid dusný, oxid dusný / kyslík zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem oxidu dusného, oxidu dusného / kyslíku nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé o registraci/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití:

Opakované podávání oxidu dusného nebo expozice této látky mohou vést k závislosti. U pacientů se zneužíváním návykových látek v anamnéze nebo u odborníků ve zdravotnictví, kteří jsou vystaveni působení oxidu dusného v zaměstnání, je třeba postupovat s opatrností.

Oxid dusný způsobuje inaktivaci vitamínu B12, což je kofaktor methionin syntázy. Následně je narušen metabolismus folátů a po dlouhodobém podávání oxidu dusného je rovněž narušena syntéza DNA. Dlouhodobé nebo časté užívání oxidu dusného může vést k megaloblastickým změnám dřene, myeloneuropatii a subakutní kombinované degeneraci míchy. Oxid dusný nemá být používán bez důkladného klinického a hematologického sledování. V takových případech má být vyžádána odborná konzultace hematologa.

Hematologické hodnocení má zahrnovat hodnocení megaloblastické změny v červených krvinkách a hypersegmentace neutrofilů. Neurologická toxicita se může vyskytnout bez anémie nebo makrocytózy a s hladinami vitamínu B12 v normálním rozmezí. U pacientů s nediodagnostikovaným subklinickým deficitem vitamínu B12 došlo k výskytu neurologické toxicity po jednorázové expozici oxidu dusnému během anestezie.

Bod 4.8: Nežádoucí účinky

**Závislost, myeloneuropatie, neuropatie, subakutní degenerace míchy
frekvence není známo**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v únoru 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	7. dubna 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. června 2018