

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за азотен оксид, азотен оксид/кислород, научните заключения са, както следва:

При проучването на сигнала за злоупотреба с лекарството се установяват значителен брой случаи в литературата и базата данни Eudragigilance (EV) като доказателства в подкрепа на връзката. Изглежда, че рискът от пристрастяване и злоупотреба възниква при професионална употреба, при употреба за развлечение и при медицинска употреба (при показание за аналгезия) на азотен оксид (N_2O). В повечето случаи от EV (50/52) резултатът от оценката на причинно-следствената връзка сочи вероятност, голяма вероятност или възможност. В повечето случаи няма смущаващи фактори, като в 1 случай се наблюдава явно отзвучаване при спиране на лекарството и възобновяване на нежеланите лекарствени реакции при повторно приложение. PRAC отбелязва, че в кратката характеристика на продукта (КХП) на азотен оксид Bus Oxy не са посочени пристрастяване или злоупотреба и няма предупреждение за употребата на N_2O при пациенти с анамнеза за злоупотреба с вещества.

Отбелязва се, че дълготрайната експозиция, а в някои случаи дори краткотрайната експозиция на N_2O се свързва с изчерпване на витамин B_{12} , мегалобластна анемия и увреждане на гръбначния мозък. Мегалобластна анемия и левкопения са посочени в точка 4.8 от КХП на азотен оксид Bus Oxy. Точка 4.8 съдържа предупреждение за случаи на подозиран или потвърден дефицит на витамин B_{12} или за необходимостта от прилагане на заместителна терапия по отношение на витамин В при появата на симптоми, съответстващи на засегнатата синтетаза на метионин. В КХП обаче не са включени други ефекти, които са подробно описани в литературата. Това са субакутна комбинирана дегенерация на костния мозък (подкрепена от 40 случая в EV), невропатия (22 случая), [периферна невропатия (15 случая), полиневропатия (7 случая) и миелопатия (15 случая)].

PRAC счита, че рисковете от краткотрайна и/или дълготрайна злоупотреба с азотен оксид и инактивирането на витамин B_{12} трябва да бъдат представени в КХП на продуктите, съдържащи N_2O .

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за азотен оксид, азотен оксид/кислород CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) азотен оксид, азотен оксид/кислород е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи азотен оксид, азотен оксид/кислород, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешение за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан).

Кратка характеристика на продукта

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Многократното приложение или експозицията на азотен оксид може да доведе до пристрастяване. Необходимо е повишено внимание при пациенти с известна анамнеза за злоупотреба с вещества или при медицински специалисти с професионална експозиция на азотен оксид.

Азотният оксид причинява инактивиране на витамин В₁₂, който е кофактор за синтеза на метионин. След продължително прилагане на азотен оксид се повлиява метаболизмът на фолати и се уврежда синтеза на ДНК. Продължителната или честата употреба на азотен оксид може да доведе до мегалобластни промени на костния мозък, миелоневропатия и субакутна комбинирана дегенерация на гръбначния мозък. Азотен оксид не трябва да се използва без непосредствено клинично наблюдение и хематологично проследяване. В такива случаи трябва да се потърси съвет от специалист хематолог.

Хематологичната оценка трябва да включва оценка за мегалобластни промени в червените кръвни клетки и хиперсегментация на неутрофилите. Може да се развие неврологична токсичност без анемия или макроцитоза и при нормални нива на витамин В₁₂. При пациенти с недиагностициран субклиничен дефицит на витамин В₁₂ неврологична токсичност е възниквала след единични експозиции на азотен оксид по време на анестезия.

Точка 4.8: Нежелани лекарствени реакции

Пристрастяване, миелоневропатия, невропатия, субакутна дегенерация на костния мозък с неизвестна честота

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	февруари 2018 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	7 април 2018 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	6 юни 2018 г.