

## **Aneks I**

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących podtlenku azotu i podtlenku azotu z tlenem, wnioski naukowe są następujące:

Badając sygnały dotyczące nadużywania leku, ujawniono obszerną literaturę przedmiotu oraz przypadki z systemu Eudravigilance (EV) jako dowody na poparcie związku ze stosowaniem produktu. Wydaje się, że ryzyko uzależnienia i nadużywania występuje podczas stosowania podtlenku azotu ( $N_2O$ ) w działalności zawodowej, rekreacyjnej lub w celach medycznych (do znieczulenia). W większości przypadków z EV (50 z 52 przypadków) ocena związku przyczynowego wskazywała, że jest on prawdopodobny, wysoce prawdopodobny lub możliwy. Większość przypadków była niepowikłana, przy czym w jednym przypadku wystąpił wyraźny efekt odstawienia leku (dechallenge) i powrót objawów po wznowieniu leczenia (rechallenge). Komitet PRAC odnotował, że w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) podtlenku azotu Bus Oxy nie ma wzmianki na temat uzależnienia lub nadużywania oraz brak ostrzeżenia dotyczącego zastosowania  $N_2O$  u osób z nadużywaniem substancji stwierdzonym w wywiadzie.

Należy wspomnieć, że długotrwałe, a w niektórych przypadkach nawet krótkotrwałe narażenie na działanie  $N_2O$ , ma związek z niedoborem witaminy B12, niedokrwistością megaloblastyczną i uszkodzeniem rdzenia kręgowego. W ChPL podtlenku azotu Bus Oxy w punkcie 4.8 są wymienione niedokrwistość megaloblastyczna i leukopenia. Punkt 4.8 zawiera ostrzeżenie dotyczące konieczności uzupełniania witaminy B w razie podejrzenia lub stwierdzenia niedoboru witaminy B12 albo wystąpienia objawów świadczących o wpływie na syntezę metioninową. Charakterystyka Produktu Leczniczego nie obejmuje jednak innych działań obszernie opisywanych w literaturze. Są to podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego (potwierdzone przez 40 przypadków w EV), neuropatia [22 przypadki w tym neuropatia obwodowa (15 przypadków), polineuropatia (7 przypadków)] i mielopatia (15 przypadków).

Komitet PRAC uważa, że ryzyko krótko- i (lub) długotrwałego nadużywania podtlenku azotu oraz inaktywacji witaminy B12 należy przedstawić w ChPL produktów zawierających  $N_2O$ .

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących podtlenku azotu i podtlenku azotu z tlenem grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) podtlenek azotu, podtlenek azotu / tlen pozostaje niezmienny pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające podtlenek azotu lub podtlenek azotu i tlen są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane państwa członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

## **Aneks II**

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

**Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych**  
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

**Wielokrotne podawanie lub narażenie na działanie podtlenku azotu może prowadzić do uzależnienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie nadużywaniem substancji oraz u personelu medycznego zawodowo narażonego na działanie podtlenku azotu.**

**Podtlenek azotu powoduje inaktywację witaminy B12, która jest kofaktorem syntetazy metioninowej. Wskutek długotrwałego podawania podtlenku azotu następuje zakłócenie metabolizmu folianów i zaburzenie syntezy DNA. Długotrwałe lub częste stosowanie podtlenku azotu może wywołać megaloblastyczne zmiany w szpiku kostnym, mieloneuropatię i podostre złożone zwyrodnienie rdzenia kręgowego. Podtlenek azotu należy podawać pod uważnym nadzorem klinicznym, z kontrolą parametrów hematologicznych. W takich przypadkach należy zasięgnąć porady specjalisty hematologa.**

**Ocena hematologiczna powinna obejmować ocenę zmian megaloblastycznych w krwinkach czerwonych oraz hipersegmentacji neutrofilii. Toksyczne działanie na układ nerwowy może wystąpić bez niedokrwistości lub makrocytozy i przy zgodnym z normą stężeniu witaminy B12. U pacjentów z nierozpoznanym subklinicznym niedoborem witaminy B12, toksyczne działanie na układ nerwowy występowało po jednorazowym narażeniu na podtlenek azotu podczas znieczulenia.**

### Punkt 4.8 Działania niepożądane

**Uzależnienie, mieloneuropatia, neuropatia, podostre zwyrodnienie rdzenia kręgowego**  
**częstość nieznana**

### **Aneks III**

#### **Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska**

## Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	Posiedzenie CMDh w lutym 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	7 kwietnia 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 czerwca 2018 r.