

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za dušični oksidul (dušikov(I) oksid), dušični oksidul (dušikov(I) oksid)/kisik, znanstveni zaključci su sljedeći:

Ispitivanjem signala zlorporabe lijeka utvrđen je značajan opseg literaturnih slučajeva i slučajeva iz baze podataka Eudravigilance (EV) kojima se podupire povezanost. Čini se da rizik od razvoja ovisnosti i zlorporabe nastaje kod profesionalne, rekreativne i medicinske primjene (u svrhu analgezije) dušičnog oksidula (N₂O). Ishod ocjene uzročnosti kod većine slučajeva u EV-u (50/52) bio je vjerojatno, vrlo vjerojatno ili moguće. Većina slučajeva bila je nedvosmislena, u jednom slučaju uz jasno povlačenje nuspojava nakon prekida primjene lijeka (*de-challenge*) i ponovnu pojavu nuspojava nakon ponovnog uvođenja lijeka (*re-challenge*). PRAC je primijetio da se u sažetku opisa svojstava lijeka dušičnog oksidula Bus Oxy ne spominju ovisnost ili zlorporaba te da ne postoji upozorenje o primjeni N₂O u bolesnika koji su prethodno imali problem sa zlorporabom sredstava ovisnosti.

Treba napomenuti da je dugoročna, ali u nekim slučajevima čak i kratkoročna, izloženost N₂O povezana s manjkom vitamina B12, megaloblastičnom anemijom i oštećenjem leđne moždine. Kako je navedeno u SmPC-u za dušični oksidul Bus Oxy, megaloblastična anemija i leukopenija navedene su u dijelu 4.8. U dijelu 4.8. postoji upozorenje u pogledu slučajeva u kojima se sumnjalo na ili je potvrđen manjak vitamina B12 ili u kojima su se pojavili simptomi kompatibilni s poremećajem metionin sintetaze; u tim slučajevima treba primjenjivati nadomjesnu terapiju vitaminom B. Međutim, ostali učinci koji su opsežno opisani u literaturi nisu navedeni u SmPC-u. To su subakutna kombinirana degeneracija leđne moždine (potkrijepljena s 40 slučajeva u EV-u), neuropatija (22 slučaja), [periferna neuropatija (15 slučajeva), polineuropatija (7 slučajeva)] i mijelopatija (15 slučajeva).

PRAC smatra da rizici od kratkoročne i/ili dugoročne zlorporabe dušičnog oksidula i inaktivacije vitamina B12 trebaju biti navedeni u sažetku opisa svojstava lijekova koji sadrže N₂O.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za dušični oksidul, dušični oksidul/kisik, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) dušični oksidul, dušični oksidul/kisik nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže dušični oksidul, dušični oksidul/kisik trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobrenja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje **treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ponovljena primjena ili izloženost dušičnom oksidulu može dovesti do ovisnosti. Potreban je oprez kod liječenja bolesnika s poznatom anamnezom zlouporabe sredstava ovisnosti i kod zdravstvenih radnika s profesionalnom izloženošću dušičnom oksidulu.

Dušični oksidul uzrokuje inaktivaciju vitamina B12, koji je kofaktor metionin sintaze. To posljedično utječe na metabolizam folata, stoga produljena primjena dušičnog oksidula ometa sintezu DNK. Produžena ili učestala primjena dušičnog oksidula može dovesti do megaloblastičnih promjena koštane srži, mijeloneuropatije i subakutne kombinirane degeneracije leđne moždine. Dušični oksidul ne smije se primjenjivati bez pomnog kliničkog nadzora i hematološkog praćenja. U takvim slučajevima potrebno je zatražiti savjet hematologa.

Hematološka procjena treba obuhvaćati provjeru da li je došlo do megaloblastičnih promjena u eritrocitima i hipersegmentacije neutrofila. Neurološka toksičnost može se pojaviti bez anemije ili makrocitoze, uz razine vitamina B12 unutar normalnog raspona. U bolesnika s nedijagnosticiranim subkliničkim manjkom vitamina B12 neurološka toksičnost razvila se nakon jednokratne izloženosti dušičnom oksidulu tijekom anestezije.

Dio 4.8.: Nuspojave

Ovisnost, mijeloneuropatija, neuropatija, subakutna degeneracija leđne moždine
učestalost nepoznata

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u veljači 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. travnja 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	6. lipnja 2018.