

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre oxid dusný, oxid dusný/kyslík sú vedecké závery takéto:

Vyšetrovanie týkajúce sa signálu zneužívania lieku odhalilo veľmi veľké množstvo literatúry a prípadov v systéme Eudravigilance (EV), čo je dôkazom na podporu tejto súvislosti. Zdá sa, že riziko závislosti a zneužívania oxidu dusného (N_2O) sa objavuje v súvislosti s jeho používaním pri práci, s rekreačným a liečebným použitím (v indikácii analgézie). Vo väčšine prípadov (50/52) v systéme EV bol príčinný vzťah posúdený ako pravdepodobný, vysoko pravdepodobný alebo možný. Väčšina prípadov bola jednoznačná, pričom v jednom prípade došlo k jasnému dechallenge a pozitívnemu rechallenge. Výbor PRAC konštatoval, že v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) pre Nitrous oxide Bus Oxy nie je žiadna zmienka o závislosti alebo zneužívaní a žiadne upozornenie na používanie N_2O u pacientov so zneužívaním látky v anamnéze.

Konštatovalo sa, že dlhodobé vystavenie, ale v niektorých prípadoch dokonca aj krátkodobé vystavenie N_2O súvisí s depléciou vitamínu B12, megaloblastovou anémiou a poškodením miechy. Podľa SmPC pre Nitrous oxide Bus Oxy sú megaloblastová anémia a leukopénia uvedené v časti 4.8. V časti 4.8 je uvedené upozornenie týkajúce sa prípadov podozrenia na nedostatok vitamínu B12 alebo potvrdeného nedostatku vitamínu B12, alebo v prípade výskytu príznakov kompatibilných s ovplyvnením metionín syntetázy, sa má podávať substitučná liečba vitamínom B. V SmPC však nie sú uvedené iné účinky, ktoré sú podrobne opísané v literatúre. Patrí k nim subakútna kombinovaná degenerácia miechy (podporená 40 prípadmi v systéme EV), neuropatia (22 prípadov), [periférna neuropatia (15 prípadov), polyneuropatia (7 prípadov)] a myelopatia (15 prípadov).

Výbor PRAC usudzuje, že riziká krátkodobého a/alebo dlhodobého zneužívania oxidu dusného a inaktivácia vitamínu B12 majú byť uvedené v SmPC pre lieky obsahujúce N_2O .

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre oxid dusný, oxid dusný/kyslík je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) oxid dusný, oxid dusný/kyslík je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce oxid dusný, oxid dusný/kyslík, ktoré sú v súčasnosti registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný liek (registrované
lieky)**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

Opakované podávanie alebo vystavenie oxidu dusnému môže viesť k závislosti. V prípade pacientov so známym zneužívaním látky v anamnéze alebo u zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú vystavení oxidu dusnému v práci, je potrebné postupovať opatrne.

Oxid dusný spôsobuje inaktiváciu vitamínu B12, ktorý je kofaktorom metionín syntázy. Metabolizmus folátov je preto po dlhodobom podávaní oxidu dusného narušený, ako aj syntéza DNA. Dlhodobé alebo časté používanie oxidu dusného môže viesť k megaloblastovým zmenám v kostnej dreni, myeloneuropatii a subakútnej kombinovanej degenerácii miechy. Oxid dusný sa nemá podávať bez dôkladného klinického dohľadu a hematologického monitorovania. V takýchto prípadoch je potrebné odporúčanie špecialistu-hematológa.

Hematologické hodnotenie má zahŕňať posúdenie z hľadiska megaloblastovej zmeny v červených krvinkách a hypersegmentácie neutrofilov. Môže sa vyskytnúť neurologická toxicita bez anémie alebo makrocytózy, pričom hladina vitamínu B12 je na normálnej úrovni. U pacientov s nediagnostikovaným subklinickým nedostatkom vitamínu B12 sa vyskytla neurologická toxicita po jednorazovom vystavení oxidu dusnému počas anestézie.

Časť 4.8: Nežiaduce účinky

Závislosť, myeloneuropatia, neuropatia, subakútna degenerácia miechy s neznámou frekvenciou

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh vo februári 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. apríl 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. jún 2018