

<b>Κράτος μέλος (ΕΟΧ)</b>	<b>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</b>	<b>Όνομασία προϊόντος</b>	<b>Περιεκτικότητα</b>	<b>Φαρμακοτεχνική μορφή</b>	<b>Οδός χορήγησης</b>
	3542 CE Utrecht The Netherlands				
Ηνωμένο Βασίλειο	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13%E Emulsion for Infusion	13%	Γαλάκτωμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16%E Emulsion for Infusion	16%	Γαλάκτωμα για έγχυση	Ενδοφλέβια χρήση

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αιτιολόγηση αυτών**

## **Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την αιτιολόγηση αυτών**

Η CMDh, έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC που διατυπώθηκε στις 5 Σεπτεμβρίου 2013 σχετικά με το Numeta G13%E και το Numeta G16%E, συμφωνεί με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση των εν λόγω πορισμάτων, οι οποίοι αναφέρονται στη συνέχεια.

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC σχετικά με το Numeta G13%E και το Numeta G16%E**

Το Numeta G13%E και το Numeta G16%E είναι βιομηχανικά παρασκευασμένα θερμικά αποστειρωμένα διαλύματα παρεντερικής θρέψης (γλυκόζη, λιπίδια, αμινοξέα και ηλεκτρολύτες). Το Numeta G13%E είναι ειδικά σχεδιασμένο για πρόωρα νεογνά για τα οποία η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται. Το Numeta G16%E ενδείκνυται για την παρεντερική θρέψη τελειόμηνων νεογνών και παιδιών ηλικίας έως δύο ετών, στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται. Το Numeta έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε 18 χώρες στην Ευρώπη μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας.

Παρεντερική θρέψη είναι η ενδοφλέβια χορήγηση μακροθρεπτικών συστατικών, ηλεκτρολυτών, μικροθρεπτικών συστατικών και υγρών για τη διατροφική υποστήριξη ασθενών που δεν μπορούν να τραφούν με στοματική ή εντερική σίτιση. Τα διαλύματα παρεντερικής θρέψης χορηγούνται μέσω περιφερικού ή κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Η παρεντερική θρέψη είναι ουσιώδης σε συγκεκριμένες περιπτώσεις και υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για την παρασκευή και τη χορήγησή της.

Η αρχική αίτηση για το Numeta G13%E και το Numeta G16%E υποστηρίχθηκε από μια προοπτική, πολυκεντρική, μη συγκριτική, ανοιχτή μελέτη φάσης 3 (Ped3CB/P01/06/MuB). Πρωταρχικός στόχος της εν λόγω μελέτης ήταν η παροχή, σε καθημερινή βάση, πληροφοριών σχετικά με τις επιδόσεις ασφάλειας της σειράς των προϊόντων Numeta στην πρακτική θεραπευτική χρήση κατά τις 5 ημέρες που διήρκεσε η μελέτη, καθώς και κατά τη διάρκεια προαιρετικής περιόδου θεραπείας στις περιπτώσεις πρόωρων νεογνών. Γενικά, τα προϊόντα Numeta κρίθηκαν αποδεκτά από το προσωπικό παιδιατρικής κλινικής σε ό,τι αφορά τον τρόπο χειρισμού, την ευκολία χρήσης και τον χρόνο που μεσολαβεί από τη συνταγογράφηση μέχρι την έγχυση. Σε ό,τι αφορά τις μετρήσεις αποτελεσματικότητας, τα σκευάσματα Numeta επέτρεψαν τη διατήρηση ή την αύξηση του σωματικού βάρους.

Στις ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των προϊόντων Numeta που υπογραμμίστηκαν στην αρχική αίτηση και στο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου περιλαμβάνονται σφάλματα στη χορήγηση του φαρμάκου, χρήση του Numeta σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του, χρήση του Numeta σε ασθενείς με σοβαρές μεταβολικές νόσους, λοιμώξεις που σχετίζονται με τον καθετήρα και σήψη, σύνδρομο επανασίτισης, χρήση του Numeta σε ασθενείς με δυσλειτουργία ορισμένων οργάνων, καθώς και εξαγγείωση και θρομβοφλεβίτιδα σε περιπτώσεις περιφερικής χορήγησης. Οι εν λόγω κίνδυνοι θεωρούνται επιπλοκές της παρεντερικής θρέψης εν γένει, όπως τονίζεται στο κοινό έγγραφο παιδιατρικής παρεντερικής θρέψης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής (ESPGHAN) και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (ESPEN).

Το σήμα που ανέφερε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) μετά την αναφορά περιστατικών υπερμαγνησισμίας σε πρόωρα νεογνά ήγειρε μια νέα ανησυχία για την ασφάλεια του Numeta G13%E. Για την αποφυγή οποιασδήποτε δυνητικής βλάβης σε πρόωρα βρέφη, ο ΚΑΚ αποφάσισε την ανάκληση του προϊόντος από την αγορά.

Λαμβανομένων υπόψη των αβεβαιοτήτων σχετικά με την καταλληλότητα των επιπέδων μαγνησίου του Numeta G13%E και των κλινικών επιπτώσεων αυτών, σε συνδυασμό με τις αβεβαιότητες περί της ύπαρξης κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών στα κράτη μέλη της ΕΕ, οι αρμόδιες αρχές της Σουηδίας κοινοποίησαν στον EMA, δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, την

κατεπίγουσα ανάγκη επανεξέτασης και διατύπωσης από την PRAC συστάσεων σχετικά με τη σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G13%.

Παρά το γεγονός ότι δεν υπήρξε καμία αναφορά για το Numeta G16%E, η PRAC αποφάσισε κατά τη συνεδρίασή της τον Ιούνιο του 2013 να συμπεριλάβει και το συγκεκριμένο προϊόν στο αντικείμενο της διαδικασίας παραπομπής λόγω της περιεκτικότητάς του σε μαγνήσιο και της χρήσης του σε νεογνά και βρέφη/νήπια ηλικίας έως 2 ετών, τα οποία ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπερμαγνησισαιμίας.

Δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 1 στοιχείο δ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1901/2006 όπως τροποποιήθηκε, στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης ζητήθηκε η γνώμη της Παιδιατρικής Επιτροπής σχετικά με το Numeta.

### **Κλινική ασφάλεια**

Σύμφωνα με τη γενική βάση δεδομένων για την ασφάλεια, ο ΚΑΚ προσδιόρισε 14 περιστατικά υπερμαγνησισαιμίας ή αυξημένων επιπέδων μαγνησίου που σχετίζονται με το Numeta G13%E και 1 περιστατικό που σχετίζεται με το Numeta G16%.

Τα επίπεδα μαγνησίου που αναφέρθηκαν στα εν λόγω περιστατικά κυμαίνονταν από 1,025 mmol/L έως πάνω από 1,5 mmol/L, σε 9 δε από τα 14 περιστατικά τα επίπεδα ήταν μεγαλύτερα από 1,2 mmol/L ενώ μόνο σε ένα περιστατικό τα επίπεδα ήταν μεγαλύτερα από 1,5 mmol/L.

Κανένα κλινικό σύμπτωμα σχετικό με την υπερμαγνησισαιμία δεν αναφέρθηκε με τη χρήση του Numeta G13%E ή του Numeta G16%E.

Το μαγνήσιο είναι ένας σημαντικός ηλεκτρολύτης, ιδίως για τα πρόωρα βρέφη. Το μαγνήσιο επιτελεί αρκετές σημαντικές λειτουργίες στον ανθρώπινο οργανισμό, συγκεκριμένα συνιστά συμπληρωματικό παράγοντα για τη σύνθεση του DNA και των πρωτεϊνών, την οξειδωτική φωσφορυλίωση, τη δραστηριότητα των ενζύμων και τη ρύθμιση της έκκρισης της παραθυρεοειδούς ορμόνης (*Volpe, 2013, Ayuk & Gittoes, 2011, Shils et al, 1999*). Επίσης, το μαγνήσιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των νεύρων και των μυών, την καρδιακή διεγερσιμότητα, τη νευρομυϊκή αγωγή, τις μυϊκές συσπάσεις, τον αγγειοκινητικό τόνο και την ισορροπημένη ανοσολογική απόκριση (*Brandao et al, 2013*).

Το μαγνήσιο, χορηγούμενο στη μητέρα πριν από τον τοκετό, βελτιώνει αποδεδειγμένα τη νευρολογική έκβαση των πρόωρων βρεφών (*Doyle et al, 2010*), εικάζεται δε ότι έχει νευροπροστατευτική επίδραση και σε άλλες περιπτώσεις.

Οι μελέτες διερεύνησης των επιπέδων μαγνησίου σε πρόωρα βρέφη έδειξαν υψηλότερα επίπεδα μαγνησίου σε σύγκριση με πιο ώριμα νεογνά, υποδεικνύοντας ότι το μαγνήσιο στο πλάσμα ενδέχεται να σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη σωματική ωριμότητα (*Ariceta et al, 1995, Tsang et al, 1970*). Γενικά, στην πλειονότητα των μελετών στο πλαίσιο των οποίων πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των επιπέδων μαγνησίου στον ορό σε πρόωρα νεογνά, τελειόμηνα νεογνά και παιδιά, τα επίπεδα που αναφέρθηκαν ήταν κάτω από 1 mmol/L.

Οι περισσότεροι ασθενείς με υπομαγνησισαιμία δεν εμφανίζουν οξεία συμπτώματα, ωστόσο η υπομαγνησισαιμία μπορεί να προκαλέσει οστεοπόρωση, σχετίζεται δε με αυξημένη φλεγμονή και μεταβολικό σύνδρομο. Η σοβαρή υπομαγνησισαιμία δεν είναι συχνή, αλλά μπορεί να προκαλέσει κρίσεις, υπνηλία, κοιλιακή μαρμαρυγή, υποκαλιαιμία και υπασβεστιαίμια (*Whang et al, 1994*). Συνεπώς, είναι απαραίτητο ένα διάλυμα θρέψης για πρόωρα νεογνά να περιέχει μαγνήσιο ως ηλεκτρολύτη, η ποσότητά του όμως πρέπει να είναι ισορροπημένη ώστε να επιφέρει τα κατάλληλα επίπεδα.

Η υπερμαγνησισαιμία είναι μια σοβαρή κλινική πάθηση η οποία μπορεί να προκαλέσει γενικευμένη αδυναμία, αναπνευστική ανεπάρκεια, υπόταση, αρρυθμίες (ιδίως εάν δεν αιτιολογείται από την

κλινική κατάσταση του βρέφους/παιδιού). Επίσης, η υπερμαγνησισαιμία μπορεί να προκαλέσει μη ειδικά συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετο και ερύθημα. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι κλινικές ενδείξεις δεν μπορούν να προσδιοριστούν, εκτός εάν η υπερμαγνησισαιμία είναι σοβαρής μορφής.

Η έγκαιρη διαπίστωση και θεραπεία της υπερμαγνησισαιμίας ενδέχεται να αποτρέψει ή να ελαχιστοποιήσει τα απειλητικά για τη ζωή συμβάματα, ωστόσο, στη συντριπτική τους πλειονότητα τα περιστατικά ήπιας υπερμαγνησισαιμίας ενδέχεται να μην γίνουν αντιληπτά καθώς οι μετρήσεις των επιπέδων μαγνησίου δεν αποτελούν συνήθη διαδικασία στην κλινική πρακτική.

Οι νεφροί αποτελούν το βασικό ρυθμιστικό όργανο της ομοιόστασης του μαγνησίου και η νεφρική δυσλειτουργία αποτελεί τη συχνότερη αιτία υπερμαγνησισαιμίας σε παιδιά (*Ali et al, 2003*). Η νεογνική υπερμαγνησισαιμία μπορεί επίσης να προκληθεί από αυξημένο φορτίο μαγνησίου, όπως συμβαίνει στην περίπτωση χορήγησης θειϊκού μαγνησίου στη μητέρα για την αντιμετώπιση της προεκλαμψίας, χορήγησης θεραπείας με μαγνήσιο στο νεογνό ή μειωμένης απέκκρισης μαγνησίου από τους νεφρούς λόγω προωρότητας και ασφυξίας (*Hyun et al, 2011*).

### **Numeta G13%E**

Το Numeta G13%E ενδείκνυται για την παρεντερική θρέψη πρόωρων νεογνών στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται.

Η περιεκτικότητα του Numeta G13%E σε μαγνήσιο είναι 0,43 mmol/100 mL. Για να λάβει το νεογνό την τρίτη ημέρα 4 g αμινοξέων/kg/ημέρα, το πρόωρο βρέφος πρέπει να λάβει 127,7 ml/kg/ημέρα ή 0,55 mmol/kg/ημέρα μαγνησίου. Η συγκεκριμένη πρόσληψη μαγνησίου με το Numeta G13%E φαίνεται υψηλότερη από αυτήν που συνιστάται στις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Εταιρείας Παρεντερικής και Εντερικής θρέψης (ASPEN) και της ESPGHAN/ESPEN για τα πρόωρα νεογνά (0,15 έως 0,25 mmol/kg/ημέρα και 0,13 έως 0,25 mmol/kg/ημέρα αντίστοιχα).

Λαμβάνοντας υπόψη των αριθμό των περιστατικών υπερμαγνησισαιμίας που αναφέρθηκαν με το Numeta G13%, την τρωτότητα του πληθυσμού των ασθενών, τις δυσκολίες στην αναγνώριση των κλινικών συμπτωμάτων της υπερμαγνησισαιμίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών και την περιεκτικότητα του Numeta G13%E σε μαγνήσιο, καθώς και τις συναφείς συστάσεις για την πρόσληψη μαγνησίου που διατυπώνονται στις κατευθυντήριες γραμμές και στη βιβλιογραφία, ο ΚΑΚ διαπίστωσε την ανάγκη τροποποίησης της σύνθεσης του προϊόντος.

Η PRAC, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένων των συμβουλών της Παιδιατρικής Επιτροπής, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος υπερμαγνησισαιμίας ενισχύεται τόσο από την κλινική πολυπλοκότητα της αναγνώρισης των συμπτωμάτων στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, όσο και από το γεγονός ότι η νεφρική κάθαρση του μαγνησίου μειώνεται στα νεογνά, γεγονός που μπορεί ενδεχομένως να συμβάλει στη διατήρηση των αυξημένων επιπέδων μαγνησίου (*Mittendorf et al, 2001*).

Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G13%E, υπό την παρούσα σύνθεσή του, κρίνεται αρνητική. Συνεπώς, προτείνεται η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας και η τροποποίηση της σύνθεσης του προϊόντος ώστε τα επίπεδα μαγνησίου που περιέχονται σε αυτό να τεκμηριώνονται με βάση τις πλέον πρόσφατες γνώσεις για το συγκεκριμένο ζήτημα.

### **Numeta G16%E**

Το Numeta G16%E ενδείκνυται για την παρεντερική θρέψη νεογνών και παιδιών ηλικίας έως 2 ετών, στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται.

Στις κατευθυντήριες γραμμές της ESPEN/ESPGHAN συνιστάται μικρότερη πρόσληψη μαγνησίου, της τάξης των 0,2 mmol/kg/ημέρα για βρέφη 0-12 μηνών και 0,1 mmol/kg/ημέρα για παιδιά ηλικίας από 1 έως 13 ετών.

Στη μέγιστη δόση των 96,2 ml/kg/ημέρα το Numeta G16%E παρέχει 0,3 mmol μαγνησίου/kg/ημέρα, ποσότητα που υπερβαίνει τα συνιστώμενα επίπεδα. Κατά συνέπεια, υπάρχει δυνητικός κίνδυνος υπερμαγνησισαιμίας, ιδίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Μέχρι σήμερα υπάρχει μία μόνο αναφορά υπερμαγνησισαιμίας για το Numeta G16%E (επίπεδα μαγνησίου 1,14 mmol/L), η οποία όμως ήταν συγκεχυμένη επειδή μαζί με το Numeta G16% E χορηγήθηκε συμπληρωματικά και πρόσθετη ποσότητα μαγνησίου, ενώ δεν αναφέρθηκαν άλλες σχετικές με αυτό ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, τα πρόσφατα δεδομένα που τόνισε η Παιδιατρική Επιτροπή υποδηλώνουν ότι το εύρος αναφοράς για το μαγνήσιο στον παιδιατρικό πληθυσμό ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο από όσο θεωρείται μέχρι τώρα (Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals [CALIPER]<sup>1</sup>). Συνεπώς, εν ολίγοις, δεν υπάρχει καμία σαφής αναφορά υπερμαγνησισαιμίας με το Numeta G16%E, κανένα στοιχείο βλαβερής επίδρασης, ενώ υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με το εύρος αναφοράς για το μαγνήσιο στον παιδιατρικό πληθυσμό, το οποίο ενδέχεται να είναι μεγαλύτερο από όσο θεωρείται μέχρι τώρα.

Επιπλέον, η PRAC έλαβε υπόψη τις διαφορές για τον πληθυσμό της ένδειξης του Numeta G16%E και του Numeta G13%E, καθώς και το γεγονός ότι τα τελειόμηνα νεογνά και τα παιδιά ηλικίας έως δύο ετών έχουν αναπτυχθεί καλύτερα σε ό,τι αφορά το νεφρικό τους σύστημα. Παρότι παρατηρείται ανωριμότητα του σπειράματος κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών μετά τη γέννηση και οι ανώριμοι νεφροί έχουν περιορισμένη προσαρμοστικότητα σε περίπτωση υπερβολικής χορήγησης ηλεκτρολυτών, η παρακολούθηση των επιπέδων μαγνησίου στον ορό θα μπορούσε να μετριάσει τον δυνητικό κίνδυνο, με παρακολούθηση των αρχικών τιμών και συχνότητα παρακολούθησης καθοριζόμενη από τις κλινικές συνθήκες και τη συνήθη κλινική πρακτική. Οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να επικαιροποιηθούν με σκοπό την ενημέρωση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους υπερμαγνησισαιμίας και την παροχή συμβουλών παρακολούθησης, με ειδική αναφορά σε πιο ευάλωτες υποομάδες.

Ο κίνδυνος υπερμαγνησισαιμίας, καθώς και όλα τα μέτρα που κρίνονται απαραίτητα για τον περιορισμό του εν λόγω κινδύνου (ήτοι συμφωνηθείσες πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνωσης, όπως αναφέρεται ανωτέρω, και δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως άμεση κοινοποίηση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC), αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος) πρέπει να αντανακλώνται στο αναθεωρημένο σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ), το οποίο πρέπει να περιλαμβάνει επίσης προτάσεις για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Επιπροσθέτως των ως άνω μέτρων, θεωρήθηκε ότι ο ΚΑΚ πρέπει να διενεργήσει μια προοπτική, μη επεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για την περαιτέρω αξιολόγηση των επιπέδων μαγνησίου που παρατηρούνται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία με Numeta G16%E στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Σύμφωνα με τις επί του παρόντος διαθέσιμες πληροφορίες, η σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G16%E κρίνεται ότι εξακολουθεί να είναι θετική υπό τον όρο ότι λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις, οι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνωσης και τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

## **Γενικό πόρισμα και όροι για τις άδειες κυκλοφορίας**

### **Numeta G13%E**

Έχοντας λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ γραπτώς, τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ενδιαφερόμενους φορείς και τις συμβουλές της Παιδιατρικής Επιτροπής, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G13%E

<sup>1</sup> Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals, [http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu\\_reference\\_intervals&ism=0](http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&ism=0), accessed 29/08/2013

δεν είναι πλέον θετική για την παρεντερική θρέψη πρόωρων νεογνών στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται.

Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Numeta G13%E.

Για την άρση της αναστολής της άδειας κυκλοφορίας, ο ΚΑΚ πρέπει να τροποποιήσει τη σύνθεση του προϊόντος ώστε τα επίπεδα μαγνησίου που περιέχονται σε αυτό να τεκμηριώνονται με βάση τις πλέον πρόσφατες γνώσεις για το συγκεκριμένο ζήτημα.

### **Numeta G16%E**

Έχοντας λάβει υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ γραπτώς, τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ενδιαφερόμενους φορείς και τις συμβουλές της Παιδιατρικής Επιτροπής, η PRAC απεφάνθη ότι:

- a. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να στηρίξουν ως ανάδοχοι μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης
- b. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου
- c. οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να τροποποιηθούν.

Η PRAC έκρινε ότι υπάρχει ανάγκη κοινοποίησης του πορίσματος της παρούσας επανεξέτασης μέσω άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC).

Η PRAC εισηγήθηκε επίσης την υποβολή αναθεωρημένου ΣΔΚ από τον ΚΑΚ εντός 3 μηνών από την περάτωση της διαδικασίας, στο οποίο θα περιλαμβάνονται προτάσεις για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου. Πρέπει να διενεργηθεί μια προοπτική, μη επεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για την περαιτέρω αξιολόγηση των επιπέδων μαγνησίου που παρατηρούνται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία με Numeta G16%E στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής. Ο ΚΑΚ, στο πλαίσιο της υποβολής του αναθεωρημένου ΣΔΚ, πρέπει να υποβάλει το πρωτόκολλο της εν λόγω μελέτης.

Η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G16%E για την παρεντερική θρέψη νεογνών και παιδιών ηλικίας έως δύο ετών, στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται, παραμένει θετική, υπό το όρο ότι λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις, οι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

### **Λόγοι για τη διατύπωση συστάσεων από την PRAC**

#### **Numeta G13%E**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για το Numeta G13%E.
- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και από την εμπειρία από τη φάση μετά την κυκλοφορία στην αγορά σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Numeta G13%E, ιδίως σε ό,τι αφορά

τον κίνδυνο υπερμαγνησισμίας, καθώς και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ενδιαφερόμενους φορείς και τις συμβουλές της Παιδιατρικής Επιτροπής

- Η PRAC εξέτασε τον ρόλο του μαγνησίου στην ανάπτυξη πρόωρων νεογνών και επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο υπερμαγνησισμίας στον συγκεκριμένο πληθυσμό, τις διαθέσιμες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για την παρεντερική πρόσληψη μαγνησίου σε πρόωρα νεογνά, καθώς και την περιεκτικότητα σε μαγνήσιο του υφιστάμενου σκευάσματος Numeta G13%E
- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει κίνδυνος υπερμαγνησισμίας όταν το Numeta G13%E χορηγείται σε πρόωρα νεογνά.

Λαμβανομένων υπόψη των ανησυχιών σχετικά με την ασφάλεια που αφορούν την υπερμαγνησισμία στον ευάλωτο πληθυσμό ασθενών της ένδειξης (πρόωρα νεογνά), οι οποίες εγείρονται λόγω της περιεκτικότητας του υφιστάμενου σκευάσματος Numeta G13%E σε μαγνήσιο, και λαμβανομένων υπόψη των αναφερθέντων περιστατικών και των διαθέσιμων αποδεικτικών στοιχείων από τη βιβλιογραφία και τις κατευθυντήριες γραμμές, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δυνάμει του άρθρου 116 της οδηγίας 2001/83/EK η σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G13%E δεν είναι πλέον θετική για την παρεντερική θρέψη πρόωρων νεογνών στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται.

Συνεπώς, δυνάμει των διατάξεων του άρθρου 107i παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, η PRAC εισηγείται την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Numeta G13%E.

Για την άρση της αναστολής, οι αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών πρέπει να διασφαλίσουν ότι ο ΚΑΚ πληροί τους ακόλουθους όρους:

Ο ΚΑΚ πρέπει να τροποποιήσει τη σύνθεση του προϊόντος ώστε τα επίπεδα μαγνησίου που περιέχονται σε αυτό να τεκμηριώνονται με βάση τις πλέον πρόσφατες γνώσεις για το συγκεκριμένο ζήτημα (βλ. Παράρτημα III – Όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας).

### **Numeta G16%**

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK για το Numeta G16%E.
- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και από την εμπειρία από τη φάση μετά την κυκλοφορία στην αγορά σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Numeta G16%E, ιδίως σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο υπερμαγνησισμίας, καθώς και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ενδιαφερόμενους φορείς και τις συμβουλές της Παιδιατρικής Επιτροπής.
- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο υπερμαγνησισμίας σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών.
- Η PRAC εξέτασε τον ρόλο του μαγνησίου στην ανάπτυξη τελειόμηνων νεογνών και παιδιών ηλικίας έως δύο ετών, όλες τις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές που περιέχουν συστάσεις για την παρεντερική πρόσληψη μαγνησίου σε νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών, καθώς και την περιεκτικότητα του υφιστάμενου σκευάσματος Numeta G16%E σε μαγνήσιο.
- Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι υπάρχει δυνητικός κίνδυνος υπερμαγνησισμίας όταν το Numeta G16%E χορηγείται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών, ιδίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν συμπληρωματικά μαγνήσιο πριν από τον τοκετό.



- Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, λαμβανομένων υπόψη των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, για τη διατήρηση της θετικής σχέσης οφέλους/κινδύνου του σκευάσματος παρεντερικής θρέψης για τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως 2 ετών, στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται, πρέπει να προστεθούν στις πληροφορίες του προϊόντος πρόσθετες προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο υπερμαγνησισμίας.
- Επιπλέον, τα επίπεδα μαγνησίου πρέπει να παρακολουθούνται από την αρχή και σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα μετέπειτα, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερμαγνησισμίας, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία, των ασθενών που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που ενέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπερμαγνησισμίας ή των ασθενών που λαμβάνουν μαγνήσιο από άλλες πηγές, μεταξύ αυτών και τα νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν μαγνήσιο λίγο πριν τον τοκετό. Εάν τα επίπεδα μαγνησίου στον ορό είναι αυξημένα, η έγχυση του Numeta G16%E πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται ο ρυθμός έγχυσης, σύμφωνα με τις συστάσεις καταλληλότητας και ασφάλειας της κλινικής πρακτικής.
- Η PRAC διαπίστωσε επίσης την ανάγκη λήψης περαιτέρω μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, όπως η παροχή πληροφοριών στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας. Συμφωνήθηκε η άμεση κοινοποίηση στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, καθώς και το χρονοδιάγραμμα διανομής.
- Η PRAC κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι πρέπει να διενεργηθεί μια προοπτική, μη επεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας για την περαιτέρω αξιολόγηση των επιπέδων μαγνησίου που παρατηρούνται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών τα οποία υποβάλλονται σε θεραπεία με Numeta G16%E στο πλαίσιο της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Numeta G16%E διάλυμα παρεντερικής θρέψης για τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών, στις περιπτώσεις όπου η από του στόματος ή η εντερική θρέψη δεν είναι εφικτή, είναι ανεπαρκής ή αντενδείκνυται, παραμένει θετική υπό τον όρο ότι λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις, οι πρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που συμφωνήθηκαν.

Η PRAC, δυνάμει του άρθρου 107ι παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK, εισηγήθηκε με συναίνεση ότι

- a. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να στηρίξουν ως ανάδοχοι μια μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας σε συνδυασμό με την αξιολόγηση της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης (βλ. Παράρτημα V – Όροι χορήγησης αδειών κυκλοφορίας)
- b. οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να εφαρμόσουν μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου
- c. οι άδειες κυκλοφορίας του Numeta G16%E πρέπει να τροποποιηθούν (σύμφωνα με τις αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος όπως αυτές ορίζονται στο Παράρτημα IV).

### **Συμφωνία της CMDh**

Έχοντας λάβει υπόψη τη σύσταση της PRAC της 5ης Σεπτεμβρίου 2013 βάσει του άρθρου 107ια παράγραφοι 1 και 2 της οδηγίας 2001/83/EK, η CMDh συμφώνησε με την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας του Numeta G13%E. Οι όροι για την άρση της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας του Numeta G13%E παρατίθενται στο Παράρτημα III. Για τη διευκόλυνση της εφαρμογής σε εθνικό επίπεδο, η CMDh έκρινε ότι πρέπει να υποβληθούν διευκρινίσεις σχετικά με την επίβλεψη της

κατάλληλης διαδικασίας εκπλήρωσης του όρου άρσης της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας για το Numeta G13%E και, ως εκ τούτου, στο Παράρτημα III προστέθηκε η ακόλουθη διατύπωση:

«Ο ΚΑΚ πρέπει να έρθει σε επαφή με το κράτος μέλος αναφοράς προκειμένου να αποφασίσουν από κοινού την κατάλληλη διαδικασία που πρέπει να ακολουθηθεί για την εκπλήρωση του όρου άρσης της αναστολής των αδειών κυκλοφορίας».

Επίσης, η CMDh κατέληξε σε συμφωνία σχετικά με την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας του Numeta G16%E για το οποίο οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα IV, σύμφωνα με τους όρους που ορίζονται στο Παράρτημα V.

Το χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της συμφωνίας ορίζεται στο Παράρτημα VI.