



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Σεπτεμβρίου 2013
EMA/564255/2013

Αναστολή του Numeta G13%E και θέσπιση νέων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου για το Numeta G16%E

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), ρυθμιστικός οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, ενέκρινε με συναίνεση τη σύσταση για αναστολή της άδειας κυκλοφορίας του Numeta G13%E λόγω του κινδύνου υπερμαγνησισμίας (υψηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα). Το Numeta G13%E, το οποίο χορηγείται ενδοφλέβια σε πρόωρα βρέφη για τη διατροφική τους υποστήριξη (ενδοφλέβια θρέψη ή παρεντερική θρέψη), θα παραμείνει σε καθεστώς αναστολής έως ότου καταστεί διαθέσιμο άλλο παρασκεύασμα με τροποποιημένη σύνθεση.

Σε ό,τι αφορά το άλλο θεραπευτικό παρασκεύασμα που χορηγείται ενδοφλέβια, το Numeta G16%E, το οποίο χρησιμοποιείται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως 2 ετών, η CMDh συμφώνησε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας παρακολουθούν τα επίπεδα μαγνησίου στο αίμα των ασθενών πριν από τη χορήγηση του παρασκευάσματος, καθώς και σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα μετέπειτα, σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις κλινικές ανάγκες του εκάστοτε ασθενή. Η θεραπεία με Numeta G16%E πρέπει να διακόπτεται ή ο ρυθμός έγχυσης να μειώνεται σε ασθενείς στους οποίους παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα μαγνησίου στο αίμα ή υπάρχουν ενδείξεις υπερμαγνησισμίας.

Τα παρασκευάσματα Numeta χορηγούνται για τη διατροφική υποστήριξη παιδιών που δεν μπορούν να τραφούν από το στόμα ή με σωλήνα σίτισης. Τα εν λόγω σκευάσματα περιέχουν θρεπτικά συστατικά όπως γλυκόζη (σάκχαρο), λιπίδια, αμινοξέα και άλλες σημαντικές ουσίες, περιλαμβανομένου του μαγνησίου.

Η υπερμαγνησισμία είναι μια σοβαρή πάθηση στα συμπτώματα της οποίας μπορεί να περιλαμβάνεται αδυναμία, ναυτία και έμετος, αναπνευστική δυσχέρεια, υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση) και αρρυθμίες (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός).

Η επανεξέταση του Numeta G13%E και του Numeta G16%E πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων μετά από αρκετές αναφορές υπερμαγνησισμίας (χωρίς κλινικά συμπτώματα) σε πρόωρα νεογνά. Ως μέτρο προφύλαξης, ο παραγωγός αποφάσισε να ανακαλέσει αυτοβούλως το Numeta G13%E στην ΕΕ. Η PRAC αξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες, τις μετεγκριτικές αναφορές και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με τον κίνδυνο υπερμαγνησισμίας με το Numeta G13%E και το



Numeta G16%E, ενώ έλαβε υπόψη και τις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας. Επίσης, τα ενδιαφερόμενα μέρη κλήθηκαν να υποβάλουν σχετικές πληροφορίες για τη στήριξη της αξιολόγησης, ενώ ζητήθηκε και η γνώμη της Παιδιατρικής Επιτροπής (PDCO) του Οργανισμού.

Λαμβάνοντας υπόψη τις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές και τη σχετική βιβλιογραφία, καθώς επίσης και την περιεκτικότητα του Numeta σε μαγνήσιο, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση του Numeta G13%E θα μπορούσε να προκαλέσει μεγαλύτερο κίνδυνο υπερμαγνησισμίας. Επιπλέον, η PRAC επεσήμανε ότι ο συγκεκριμένος κίνδυνος αυξάνεται περαιτέρω σε πρόωρα νεογνά καθώς οι νεφροί τους είναι ανώριμοι και έχουν μικρότερη ικανότητα απεκρίσεως του μαγνησίου από τον οργανισμό. Η PRAC επεσήμανε επίσης τη δυσκολία αναγνώρισης των συμπτωμάτων υπερμαγνησισμίας σε πρόωρα νεογνά, γεγονός που σημαίνει ότι η υπερμαγνησισμία ενδέχεται να μην ανιχνευθεί έως ότου προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές.

Σε ό,τι αφορά το Numeta G16%E, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρά το γεγονός ότι η περιεκτικότητα του σκευάσματος σε μαγνήσιο ενδέχεται να προκαλέσει πρόσληψη μαγνησίου ελαφρώς μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη σε ορισμένες κατευθυντήριες γραμμές, τα προτεινόμενα μέτρα, μεταξύ των οποίων η επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος και η διενέργεια περαιτέρω μελέτης, είναι επαρκή για τη διασφάλιση της ασφαλούς χρήσης του προϊόντος. Οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να αναθεωρηθούν ανάλογα και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να ενημερωθούν γραπτώς σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο υπερμαγνησισμίας, ο οποίος αυξάνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς και σε ασθενείς των οποίων οι μητέρες λάμβαναν συμπληρωματικά μαγνήσιο πριν από τον τοκετό, ενώ παράλληλα πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την ελαχιστοποίηση του εν λόγω κινδύνου. Επιπλέον, η PRAC εισηγήθηκε τη διενέργεια μελέτης για την περαιτέρω αξιολόγηση των επιπέδων μαγνησίου στο αίμα που παρατηρούνται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως δύο ετών μετά τη χρήση του Numeta G16%E.

Καθώς οι συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν με συναίνεση από την CMDh, θα εφαρμοσθούν άμεσα από όλα τα κράτη μέλη, σύμφωνα με το συμφωνηθέν χρονοδιάγραμμα.

Πληροφορίες προς τους γονείς και τους φροντιστές

- Λόγω του κινδύνου υπερμαγνησισμίας (υψηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα), το θρεπτικό παρασκεύασμα Numeta G13%E ανεστάλη έως ότου καταστεί διαθέσιμο άλλο παρασκεύασμα με τροποποιημένη σύνθεση. Το Numeta G13%E χορηγείται ενδοφλέβια για τη διατροφική υποστήριξη πρόωρων βρεφών τα οποία δεν μπορούν να τραφούν από το στόμα ή με σωλήνα σίτισης.
- Το θρεπτικό παρασκεύασμα Numeta G16%E μπορεί να συνεχίσει να χρησιμοποιείται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως 2 ετών, ωστόσο ο γιατρός θα παρακολουθεί τα επίπεδα μαγνησίου στο αίμα του παιδιού πριν από τη χορήγηση του παρασκευάσματος, καθώς και σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα μετέπειτα. Εάν τα επίπεδα μαγνησίου στο αίμα είναι υψηλά, ο γιατρός θα διακόψει τη θεραπεία με το Numeta G16%E ή θα χορηγήσει το Numeta με μειωμένο ρυθμό έγχυσης.
- Η σοβαρή υπερμαγνησισμία είναι σπάνια αλλά έχει αρνητικές κλινικές επιπτώσεις. Οι γιατροί θα παρακολουθούν τα νεογνά και βρέφη που λαμβάνουν Numeta G16%E για τυχόν συμπτώματα υπερμαγνησισμίας όπως αδυναμία, ναυτία και έμετος, αναπνευστική δυσχέρεια, υπόταση (χαμηλή αρτηριακή πίεση) και αρρυθμίες (ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός).
- Οι γονείς που έχουν οποιαδήποτε απορία ή ανησυχία πρέπει να απευθύνονται στον θεράποντα γιατρό τους ή σε κάποιον άλλο επαγγελματία του τομέα της υγείας.

Πληροφορίες προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

Για το Numeta G13%E:

- Μετά από αρκετές αναφορές υπερμαγνησισμίας σε πρόωρα νεογνά, το θρεπτικό παρασκεύασμα Numeta G13%E αναστάλη έως ότου καταστεί διαθέσιμο άλλο παρασκεύασμα με τροποποιημένη σύνθεση. Κατά τη διάρκεια αναστολής του Numeta G13%E, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να αναζητήσουν εναλλακτικά διαλύματα θρέψης τα οποία ενδέχεται να περιλαμβάνουν εγκεκριμένα τυποποιημένα ή εξατομικευμένα έτοιμα διαλύματα.

Για το Numeta G16%E:

- Η σχέση οφέλους/κινδύνου του θρεπτικού παρασκευάσματος Numeta G16%E, που χρησιμοποιείται σε τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως 2 ετών, παραμένει θετική. Ωστόσο, οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να είναι ενήμεροι για τον δυνητικό κίνδυνο υπερμαγνησισμίας. Ο εν λόγω κίνδυνος αυξάνεται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και σε νεογνά των οποίων οι μητέρες λάμβαναν συμπληρωματικά μαγνήσιο πριν από τον τοκετό.
- Σε περίπτωση χορήγησης του Numeta G16%E, οι γιατροί πρέπει να παρακολουθούν τα επίπεδα μαγνησίου στον ορό, καθώς και τα επίπεδα άλλων ηλεκτρολυτών από την έναρξη της χορήγησης και σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα μετέπειτα. Η παρακολούθηση αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική και τις κλινικές ανάγκες του εκάστοτε ασθενή.
- Οι γιατροί πρέπει επίσης να παρακολουθούν τους ασθενείς για ενδείξεις και συμπτώματα υπερμαγνησισμίας όπως ναυτία, έμετος και ερύθημα, γενικευμένη αδυναμία, αναπνευστική ανεπάρκεια, υπόταση και αρρυθμίες. Οι κλινικές ενδείξεις ενδέχεται να μην μπορούν να προσδιοριστούν, εκτός εάν η υπερμαγνησισμία είναι σοβαρής μορφής.
- Σε περίπτωση υπερμαγνησισμίας, η έγχυση του Numeta G16%E πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται ο ρυθμός έγχυσης και να χορηγούνται εναλλακτικά υγρά θρέψης και ηλεκτρολύτες, ανάλογα με το τι κρίνεται σκόπιμο από κλινικής άποψης.

Περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με την επανεξέταση ασφάλειας σε όλη την ΕΕ:

- Η παρασκευάστρια εταιρεία του Numeta προσδιόρισε 14 περιστατικά υπερμαγνησισμίας με το Numeta G13%E. Τα επίπεδα μαγνησίου κυμαίνονταν από 1,025 mmol/L έως πάνω από 1,5 mmol/L ενώ δεν αναφέρθηκε καμία κλινική ένδειξη ή σύμπτωμα για οποιοδήποτε από τα εν λόγω περιστατικά.
- Η κατάλληλη ποσότητα παρεντερικής πρόσληψης μαγνησίου σε πρόωρα βρέφη δεν είναι βέβαιη. Ωστόσο, οι ευρέως αναγνωρισμένες κατευθυντήριες γραμμές ^{1,2} συνιστούν παρεντερική πρόσληψη μαγνησίου της τάξης του 0,15 – 0,25 mmol/kg/ημέρα. Η μέγιστη συνολική εγκεκριμένη ποσότητα μαγνησίου που μπορεί να χορηγηθεί σε πρόωρα νεογνά με τη χρήση του Numeta G13%E είναι 0,55 mmol/kg/ημέρα, η οποία είναι μεγαλύτερη της συνιστώμενης πρόσληψης.
- Η εταιρεία προσδιόρισε ένα περιστατικό υπερμαγνησισμίας που σχετίζεται με το Numeta G16%E. Η συγκεκριμένη αναφορά ήταν συγκεχυμένη λόγω πιθανής συμπληρωματικής χορήγησης μαγνησίου.
- Σύμφωνα με τις πληροφορίες του προϊόντος, η μέγιστη συνολική ποσότητα μαγνησίου που μπορεί να χορηγηθεί σε τελειόμηνα νεογνά με το Numeta G16%E είναι 0,3 mmol/kg/ημέρα. Παρότι η συγκεκριμένη ποσότητα εμπίπτει στις συστάσεις που αναφέρονται στη βιβλιογραφία συνολικά, είναι ελαφρώς μεγαλύτερη από αυτήν που προτείνεται σε ορισμένες αναγνωρισμένες κατευθυντήριες γραμμές ^{1,2,3} (0,15-0,25 mmol/kg/ημέρα και 0,2 mmol/kg/ημέρα για τελειόμηνα νεογνά και παιδιά ηλικίας έως ενός έτους, 0,15-0,25 mmol/kg/ημέρα και 0,1 mmol/kg/ημέρα για παιδιά ηλικίας από ενός έως δύο ετών).

Βιβλιογραφικές πηγές:

1. Canada T, Crill C, Guenter P. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Handbook. Silver Spring, Maryland: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2009; 167
2. Mirtallo et al. Safe Practices for Parenteral Nutrition JPEN 2004; 28: S 39 – S 70
3. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatric Gastroenterology Nutrition 2005; 41:S1-S87.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Το Numeta G13%E και το Numeta G16%E (γλυκόζη, λιπίδια, αμινοξέα και ηλεκτρολύτες) είναι διαλύματα παρεντερικής θρέψης. Παρεντερική θρέψη είναι η χορήγηση θρεπτικών συστατικών και υγρών μέσω φλέβας σε ασθενείς που δεν μπορούν να τραφούν με στοματική ή εντερική σίτιση (με τη χρήση σωλήνα σίτισης που εισάγεται απευθείας στο έντερο). Η παρεντερική θρέψη είναι απαραίτητη σε πρόωρα νεογνά και σε ορισμένα τελειόμηνα βρέφη για την πρόληψη επιπλοκών όπως η καθυστέρηση της ανάπτυξης και οι επιπλοκές στην αναπνοή, καθώς και για την προώθηση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εγκεφάλου.

Το Numeta G13%E και το Numeta G16%E έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας από το 2011 μέσω εθνικών διαδικασιών στα ακόλουθα κράτη μέλη: Αυστρία, Βέλγιο, Γαλλία, Γερμανία, Δανία, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιρλανδία, Ισπανία, Ιταλία, Κάτω Χώρες, Λουξεμβούργο, Μάλτα, Νορβηγία, Πολωνία, Πορτογαλία, Σουηδία, Τσεχική Δημοκρατία και Φινλανδία.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η διαδικασία επανεξέτασης του Numeta G13%E και του Numeta G16%E κινήθηκε στις 13 Ιουνίου 2013 κατόπιν αιτήματος της Σουηδίας, δυνάμει του άρθρου 107θ της οδηγίας 2001/83/EK, γνωστή επίσης και ως επείγουσα διαδικασία της Ένωσης.

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC). Καθώς η επανεξέταση αφορά μόνο φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικής διαδικασίας, οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία εξέδωσε οριστική γνωμοδότηση. Η CMDh είναι ένας ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ.

Καθώς η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση, η συμφωνία θα εφαρμοσθεί άμεσα από τα κράτη μέλη στα οποία κυκλοφορούν τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Στοιχεία επικοινωνίας εκπροσώπων Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 7418 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu