

Приложение II

Научни заключения и основания за заключенията

Научни заключения и основания за заключенията

След като разгледа препоръката на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) от 5 септември 2013 г. относно Numeta G13%E и Numeta G16%E, CMDh се съгласи с общите научни заключения на PRAC и основанията за тях, посочени по-долу:

Общо резюме на научната оценка от PRAC за Numeta G13%E и Numeta G16%E

Numeta G13%E и Numeta G16%E представляват промишлено произведени, топлинно стерилизирани парентерални хранителни разтвори (глюкоза, липиди, аминокиселини и електролити). Numeta G13%E е специално разработен за преждевременно родени кърмачета, при които е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене. Numeta G16%E е показан при парентерално хранене на навременно родени кърмачета и деца до две години, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене. Numeta е разрешен за употреба в 18 държави в Европа по децентрализираната процедура.

Парентералното хранене (ПХ) представлява интравенозно въвеждане на макроелементи, електролити, микроелементи и течности, които осигуряват общоукрепващо хранене на пациенти, които не могат да се хранят перорално или ентерално. Разтворите за ПХ се вливат чрез периферен или централен венозен катетър. Парентералното хранене е от изключително значение в определени случаи, като съществуват различни начини за приготвяне и подаване.

Първоначалното заявление за разрешаване на употреба на Numeta G13%E и Numeta G16%E е подкрепено от проспективно, многоцентрово, несравнително, открито проучване от фаза 3 (Ped3CB/P01/06/MuB). Основната му цел е да предостави ежедневна информация относно безопасността на действието на гамата продукти Numeta при практическата терапевтична употреба за 5-те дни на проучването и по време на незадължителния период на лечение при преждевременно родени кърмачета. Като цяло педиатричният клиничен персонал счита Numeta за приемлив по отношение на работата, лекотата за употреба и времето от предписването до инфузията. По отношение на измерването на ефикасността различните лекарствени форми на Numeta успяват да поддържат или повишават телесното тегло.

Опасенията относно безопасността на продуктите Numeta, посочени в първоначалното заявление и плана за управление на риска, включват грешки при въвеждането на лекарството, употреба при пациенти със свръхчувствителност към някои от съставките, употреба при пациенти с тежки метаболитни заболявания, свързани с катетъра инфекции и сепсис, синдром на захранването, употреба при пациенти с увреждания на определени органи и екстравазация и тромбофлебит при периферно прилагане. Счита се, че тези рискове са усложнения от употребата на ПХ по принцип, както е посочено в общия доклад за ПХ в педиатрията на Европейското дружество по педиатрична гастроентерология и хранене (ESPGHAN) и Европейското дружество по клинично хранене и метаболизъм (ESPEN).

Въз основа на сигнал, подаден от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) след получаването на съобщения за случаи на хипермагнезиемия при недоносени новородени, е установено ново опасение относно безопасността. За да предотврати потенциална вреда за преждевременно родените кърмачета, ПРУ решава да изтегли продукта от пазара.

Предвид неяснотите относно уместността на нивата на магнезий в Numeta G13%E и клиничните последици от това, както и неяснотите относно наличието на подходящи алтернативи в държавите членки на ЕС, шведският компетентен орган уведомява ЕМА в съответствие с член 107и от Директива 2001/83/ЕО относно спешната нужда от извършване на преглед и изисква PRAC да издаде препоръка относно съотношението полза/риск за Numeta G13%.

Въпреки че няма получени съобщения за Numeta G16%E, на заседанието през юни 2013 г. PRAC решава този продукт също да бъде включен в обхвата на сезирането заради съдържанието на магнезий и употребата при новородени и кърмачета/малки деца на възраст до 2 години, които може също да са изложени на риск от хипермагнезиемия.

Съгласно член 6, параграф 1, буква д) от Регламент (ЕО) № 1901/2006, както е изменен, в контекста на това преразглеждане е потърсено становището на PDCO относно Numeta.

Клинична безопасност

В глобалната си база от данни относно безопасността ПРУ установява 14 съобщения за случаи на хипермагнезиемия или повишени нива на магнезий, свързани с Numeta G13%E, и 1 случай, свързан с Numeta G16%.

При тях съобщените нива на магнезий варират главно между 1,025 mmol/L и > 1,5 mmol/L, като нива над 1,2 mmol/L са съобщени при 9 от 14 случая, а при един нивата са > 1,5 mmol/L.

Във връзка с употребата на Numeta G13%E или Numeta G16%E не са съобщени клинични симптоми, свързани с хипермагнезиемия.

Магнезият е важен електролит, особено за преждевременно родените кърмачета. Той има няколко важни функции в човешкия организъм. Ко-фактор е в синтеза на ДНК и протеини, оксидативното фосфорилиране, ензимната активност и регулирането на секрецията на паратиреоидния хормон (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils и сътр., 1999*). Магнезият играе също важна роля при поддържането на нормални функции на нервите и мускулите, сърдечно-съдовата възбудимост, невромускулната проводимост, мускулните съкращения, вазомоторния тонус и отговаря за балансирания имунен отговор (*Brandao и сътр., 2013*).

Показано е, че магнезият подобрява неврологичните резултати при недоносени бебета при антенатално приложение при майката (*Doyle и сътр., 2010*), и се счита, че има невропротективни ефекти и при други обстоятелства.

При проучвания, изследващи нивата на магнезий при преждевременно родени кърмачета, има съобщения за по-високи нива спрямо по-дълго износени новородени, което показва, че плазменият магнезий може да е обратнопропорционално свързан с телесната зрялост (*Ariceta и сътр., 1995; Tsang и сътр., 1970*). Като цяло при повечето проучвания, в които са измервани нивата на серумен магнезий при недоносени новородени, новородени на термин и деца, се съобщават нива под 1 mmol/L.

Повечето пациенти с хипомагнезиемия не проявяват остри симптоми, но тя може въпреки това да доведе до остеопороза и е свързана със засилено възпаление и метаболитен синдром. Острата хипомагнезиемия не е често срещана, но може да причини припадъци, сънливост, сърдечна камерна дефибрилация, хипокалиемия и хипокалциемия (*Whang и сътр., 1994*). Следователно е оправдано хранителен разтвор за преждевременно родени кърмачета да съдържа магнезий като един от електролитите, въпреки че количеството му трябва да е балансирано, за да доведе до подходящи нива.

Хипермагнезиемията е сериозно клинично състояние, което може да доведе до обща слабост, дихателна недостатъчност, хипотония, аритмии (особено ако няма друго обяснение за клиничното състояние на кърмачето/детето). Тя може също да причини неспецифични симптоми като гадене, повръщане и изчервяване. Трябва да се отбележи, че е възможно клиничните признаци да не могат да бъдат установени, освен ако хипермагнезиемията не е тежка.

Ранното ѝ откриване и лечение може да предотврати или намали животозастрашаващите събития. Огромна част от пациентите с лека хипермагнезиемия обаче могат да бъдат пропуснати, тъй като измерването на нивата магнезий не е обичайна клинична практика.

Бъбреците са основният орган, регулиращ магнезиевата хомеостаза, и нарушената бъбречна функция е най-честата причина за хипермагнезиемия при децата (Ali и сътр., 2003). Неонаталната хипермагнезиемия може да бъде причинена и от повишен прием на магнезий, например при прилагането на магнезиев сулфат при бременни срещу прееклампсия, магнезиева терапия на новородени или понижена бъбречна екскреция на магнезий поради недоносеност или асфиксия (Hyun и сътр., 2011).

Numeta G13%E

Numeta G13%E е показан за ПХ при преждевременно родени кърмачета, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене.

Съдържанието на магнезий в него е 0,43 mmol/100 mL. За да получи 4 g аминокиселини/kg/ден на третия ден, преждевременно роденото кърмаче би получило 127,7 ml/kg/ден или 0,55 mmol/kg/ден магнезий. Този прием на магнезий с Numeta G13%E е по-висок от препоръката на Американското дружество за парентерално и ентерално хранене (ASPEN) и указанията на ESPGHAN/ESPEN за недоносени новородени (съответно 0,15–0,25 mmol/kg/ден и 0,13–0,25 mmol/kg/ден).

Предвид броя на съобщените случаи на хипермагнезиемия при Numeta G13%, уязвимостта на популацията пациенти, трудностите при разпознаване на клиничните симптоми на хипермагнезиемия при популацията пациенти и съдържанието на магнезий в Numeta G13% в контекста на съответните препоръки за прием на магнезий в указанията и литературата, ПРУ установява нуждата от преработване на продукта.

Предвид всички налични доказателства, включително консултацията с PDCO, PRAC заключава, че рискът от хипермагнезиемия се повишава както от клиничната сложност при установяването на симптомите при тази популация пациенти, така и от факта, че бъбречният клирънс на магнезия е нисък при новородените, което води до възможност за задържане на повишените нива магнезий (Mittendorf и сътр., 2001).

Затова се счита, че съотношението полза/риск за Numeta G13%E в сегашния му вариант не е благоприятно. Следователно се препоръчва разрешението за употреба да бъде временно спряно и продуктът да бъде преработен с ниво на магнезий, обосновано въз основа на най-актуалните познания в областта.

Numeta G16%E

Numeta G16%E е показан при ПХ при навременно родени кърмачета и деца до две години, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене.

Указанията на ESPEN/ESPGHAN препоръчват по-нисък прием на магнезий (0,2 mmol/kg/ден при кърмачета на възраст 0–12 месеца и 0,1 mmol/kg/ден при деца на възраст 1-13 години).

При максимална доза от 96,2 ml/kg/ден Numeta G16%E осигурява 0,3 mmol/kg/ден магнезий, което е над препоръчителните нива. Следователно е възможен риск от хипермагнезиемия, особено при пациенти с отслабена бъбречна функция.

Досега има само едно съобщение за хипермагнезиемия при Numeta G16%E (ниво на магнезий 1,14 mmol/L), но то е объркано, тъй като приемът на Numeta G16% E е допълван от прием на магнезий, като няма съобщени свързани нежелани събития. Също така скоростни данни от PDCO предполагат, че педиатричните нормални граници за магнезий може да са по-високи от смятаното досега (Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals (CALIPER) 1).

¹ Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals, http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, посетен на 29.08.2013 г.

Казано накратко, няма несгрешени съобщения за хипермагнезиемия при Numeta G16%E, няма доказателства за вреда и има неясноти по отношение на педиатричните нормални граници за магнезий, които може да са по-високи от смятаното досега.

PRAC взема също предвид разликите в посочената популация за Numeta G16%E и Numeta G13%E, както и това, че при износени до термин новородени и деца до две години има допълнително нефрогенно развитие. Въпреки че гломерулната незрялост не перзистира по време на първите няколко месеца и незрелите бъбреци имат ограничена адаптивност в случай на прекомерен прием на електролити, наблюдението на серумните нива на магнезий би трябвало да намали възможния риск, като първоначалното наблюдение в изходния момент и честотата на проследяващото наблюдение се определят от клиничните обстоятелства и обичайната клинична практика. Информацията за продукта трябва да бъде актуализирана, за да информира здравните специалисти относно възможния риск от хипермагнезиемия и да предоставя съвети относно наблюдението, по-специално при по-уязвимите подгрупи.

Рискът от хипермагнезиемия и всички мерки, сметнати за необходими за намаляване на риска (т.е. съгласуваните допълнителни дейности за лекарствена безопасност, изброени по-горе, и дейностите за намаляване на риска, например пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС), промени в информацията за продукта), трябва да бъдат отразени в преработен план за управление на риска (ПУР), който трябва да включва и предложения за оценка на ефективността на дейностите за намаляване на риска.

Счита се също, че освен тези мерки ПРУ трябва да осъществи проспективно, неинтервенционно проучване на безопасността след разрешаване за употреба с цел по-нататъшна оценка на нивата на магнезий, наблюдавани при навременно родени кърмачета и деца до две години, лекувани с Numeta G16%E в обичайната клинична практика.

Въз основа на наличната понастоящем информация се счита, че съотношението полза/риск за Numeta G16%E остава благоприятно при съгласуваните предупреждения, допълнителни дейности за лекарствена безопасност и мерки за намаляване на риска.

Общи заключения и условия на разрешенията за употреба

Numeta G13%E

След като разгледа всички подадени данни, предоставени от ПРУ в писмен вид, сведенията от заинтересованите страни и консултацията с PDCO, PRAC заключава, че съотношението полза/риск за Numeta G13%E за парентерално хранене при преждевременно родени кърмачета, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене, вече не е благоприятно.

Поради това препоръчва спиране на разрешението за употреба на Numeta G13%E.

За да бъде отменено спирането, ПРУ трябва да преработи продукта, така че да включи ниво на магнезий, обосновано въз основа на най-актуалните познания в областта.

Numeta G16%E

След като разгледа всички подадени данни, предоставени от ПРУ в писмен вид, сведенията от заинтересованите страни и консултацията от PDCO, PRAC заключава, че:

- a. притежателите на разрешения за употреба трябва да възложат проучване на безопасността след разрешаване за употреба заедно с последващата оценка на резултатите от него;

- b. притежателите на разрешения за употреба трябва да въведат мерки за свеждане на риска до минимум;
- c. разрешенията за употреба трябва да бъдат изменени и допълнени.

PRAC счита, че е необходимо ПСМС, което да информира съответните здравни специалисти относно резултатите от настоящия преглед.

PRAC препоръчва също в срок от 3 месеца след приключване на процедурата ПРУ да подаде преработен ПУР, включително предложения за оценка на ефективността на дейностите за свеждане на риска до минимум. Трябва да се проведе проспективно, неинтервенционно проучване на безопасността след разрешаване за употреба с цел допълнителна оценка на нивата на магнезий, наблюдавани при навременно родени кърмачета и деца до две години, лекувани с Numeta G16%E в обичайната клинична практика. С подаването на преработения ПУР ПРУ трябва да подаде протокола за горепосоченото проучване.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск за Numeta G16%E за парентерално хранене при навременно родени кърмачета и деца до две години, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене, остава благоприятно при съгласуваните предупреждения, допълнителни дейности за лекарствена безопасност и мерки за намаляване на риска.

Основания за препоръката на PRAC

Numeta G13%E

Като се има предвид, че

- PRAC взема предвид процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО по отношение на Numeta G13%E;
- PRAC прегледа всички налични данни от клинични проучвания, публикувана литература, опита, получен след пускането на пазара, относно безопасността и ефикасността на Numeta G13%E, по-конкретно по отношение на риска от хипермагнезиемия, както и сведенията от заинтересовани страни и консултацията с PDCO;
- PRAC разгледа ролята на магнезия при развитието на преждевременно родените кърмачета и прегледа всички налични данни относно риска от хипермагнезиемия при тази популация, настоящите клинични указания за парентералния прием на магнезий при нея и съдържанието на магнезий в настоящата лекарствена форма на Numeta G13%E;
- PRAC заключава, че съществува риск от хипермагнезиемия при прилагането на Numeta G13%E при преждевременно родени кърмачета;

С оглед на опасенията относно безопасността по отношение на хипермагнезиемията при уязвимата посочена популация пациенти (недоносени новородени), породени от съдържанието на магнезий в настоящата лекарствена форма на Numeta G13%E, и като се имат предвид съобщените случаи и наличните доказателства от литературата и указанията, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО PRAC заключава, че съотношението полза/риск за Numeta G13%E при парентерално хранене на преждевременно родени кърмачета, при които е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене, вече не е благоприятно.

Следователно съгласно разпоредбите на член 107й, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО PRAC препоръчва спиране на разрешенията за употреба на Numeta G13%E.

За отмяна на спирането националните компетентни органи на държавите членки трябва да потвърдят, че ПРУ изпълнява следните условия:

ПРУ трябва да преработи продукта, да включи ниво на магнезий, обосновано въз основа на най-актуалните познания в областта (вж. приложение III – Условия за отмяна на спирането на разрешенията за употреба).

Numeta G16%

Като се има предвид, че

- PRAC взема предвид процедурата по член 107и от Директива 2001/83/ЕО по отношение на Numeta G16%Е;
- PRAC прегледа всички налични данни от клинични проучвания, публикувана литература, опита, получен след пускането на пазара, относно безопасността и ефикасността на Numeta G16%Е, по-конкретно по отношение на риска от хипермагнезиемия, както и сведенията от заинтересованите страни и консултацията с PDCO;
- PRAC прегледа всички налични данни относно риска от хипермагнезиемия при навременно родени кърмачета и деца до две години;
- PRAC разгледа ролята на магнезия при развитието на навременно родени кърмачета и деца до две години, всички налични указания с препоръки за парентерален прием на магнезий при новородени и деца до две години и съдържанието на магнезий в настоящата лекарствена форма на Numeta G16%Е;
- PRAC счита, че съществува възможен риск от хипермагнезиемия при прилагането на Numeta G16%Е при навременно родени кърмачета и деца до две години, по-конкретно при пациенти с отслабена бъбречна функция, и при новородени от майки, които са приемали магнезиеви добавки преди раждането;
- PRAC заключава, че с оглед на наличните понастоящем данни относно безопасността, за да се запази благоприятно съотношението полза/риск при парентерално хранене на навременно родени кърмачета и деца до две години, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене, в информацията за продукта трябва да се включат допълнителни предупреждения за риска от хипермагнезиемия;
- Също така нивото на магнезий трябва да бъде наблюдавано в изходния момент и на подходящи интервали след това в съответствие с обичайната клинична практика и нуждите на отделните пациенти. Това е особено важно при пациентите, изложени на повишен риск от развитие на хипермагнезиемия, включително пациенти с нарушена бъбречна функция, такива, получаващи други лекарствени продукти, които ги излагат на риск от развитие на хипермагнезиемия, или приемащи магнезий от други източници, включително новородени, чиито майки са приемали магнезий малко преди раждането. Ако серумните стойности на магнезий се повишат, трябва да се спре инфузията на Numeta G16%Е или скоростта ѝ да бъде понижена до клинично подходящи и безопасни нива;
- PRAC заключава също, че има нужда от допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум като информация към здравните специалисти. Съгласувано е ПСМС, както и срокове за разпращането му;
- PRAC заключава също, че трябва да бъде проведено проспективно, неинтервенционно проучване на безопасността след разрешаване за употреба с цел допълнителна оценка на нивата на магнезий, наблюдавани при навременно родени кърмачета и деца до две години, лекувани с Numeta G16%Е в обичайната клинична практика;

Вследствие на това PRAC заключава че съотношението полза/риск за Numeta G16%E за парентерално хранене при навременно родени кърмачета и деца до две години, когато е невъзможно, недостатъчно или противопоказано перорално или ентерално хранене, остава благоприятно при съгласуваните предупреждения, допълнителни дейности за лекарствена безопасност и мерки за свеждане на риска до минимум.

В съответствие с член 107й, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО PRAC препоръчва с консенсус:

- a. притежателите на разрешения за употреба да възложат проучване на безопасността след разрешаване за употреба заедно с последващата оценка на резултатите от него (вж. приложение V – Условия на разрешението за употреба);
- b. притежателите на разрешения за употреба да въведат мерки за свеждане на риска до минимум;
- c. разрешенията за употреба на Numeta G16%E да бъдат изменени (в съответствие с промените в информацията за продукта, посочени в приложение IV).

Съгласуване от CMDh

След като разгледа препоръката на PRAC от 5 септември 2013 г., съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО CMDh съгласува спиране на разрешенията за употреба на Numeta G13%E. Условията за отмяна на спирането на разрешенията за употреба на Numeta G13%E са изложени в приложение III. За да улесни прилагането на национално ниво, CMDh счита, че трябва да се предостави пояснение за надзора на подходящата процедура за изпълняване на условията за отмяна на спирането за Numeta G13%E и затова към приложение III е добавено следното:

„ПРУ трябва да влезе във връзка с референтната държава членка за съгласуване на подходящата процедура, която да бъде използвана за изпълнение на условията за отмяна на спирането.“

CMDh съгласува и промени в условията на разрешенията за употреба на Numeta G16%E, за които съответните точки от кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение IV при условията, изложени в приложение V.

Графикът за изпълнение на съгласуването е изложен в приложение VI.