

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for konklusionerne

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for konklusionerne

CMDh (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede procedurer (human)) har gennemgået PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering) anbefaling af 5. september 2013 om Numeta G13%E og Numeta G16%E. CMDh kan overordnet tilslutte sig PRAC's videnskabelige konklusioner og begrundelsen derfor, således som det fremgår af følgende:

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering af Numeta G13%E og Numeta G16%E

Numeta G13%E og Numeta G16%E er industrielt fremstillede varmesteriliserede opløsninger til parenteral ernæring (glukose, lipider, aminosyrer og elektrolytter). Numeta G13%E er særligt sammensat til præmature nyfødte, for hvem oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret. Numeta G16%E er indiceret til parenteral ernæring af nyfødte og børn op til to år, for hvem oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret. Numeta er registreret ved den decentrale procedure (DCP) i 18 lande i Europa.

Parenteral ernæring er anvendelse af intravenøse makronæringsstoffer, elektrolytter, mikronæringsstoffer og væsker til ernæring af patienter, der ikke kan indtage føde oralt eller enteralt. Opløsninger til parenteral ernæring indgives gennem et perifert eller centralt venekateter. Parenteral ernæring har afgørende betydning i visse situationer og kan klagøres og administreres på forskellige måder.

Den første ansøgning for Numeta G13%E og Numeta G16%E blev støttet med en prospektiv, ikke-komparativ, åben fase 3-multicenterundersøgelse (Ped3CB/P01/06/MuB). Det primære formål med undersøgelsen var at give daglig information om sikkerhedspræstationerne af Numeta-produktserien ved praktisk terapeutisk anvendelse hos præmature nyfødte i undersøgelsens 5 dage og i en valgfri behandlingsperiode. Overordnet blev Numeta fundet at være acceptabel for det pædiatriske kliniske personale hvad angår håndtering, brugervenlighed og tiden fra ordination til infusion. Hvad angår måling af virkningen var de forskellige Numeta-formuleringer i stand til at opretholde eller øge legemsvægten.

De sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved Numeta-produkter, der angives i den oprindelige ansøgning og i risikohåndteringsplanen, er fejladministration, anvendelse hos patienter med overfølsomhed over for en af komponenterne, anvendelse hos patienter med svære metaboliske sygdomme, kateterbetinget infektion og sepsis, refeeding syndrom, anvendelse hos patienter med visse organfunktionsforstyrrelser samt ekstravasation og tromboflebitis ved perifer administration. Disse risici henregnes til de generelle komplikationer ved anvendelse af parenteral ernæring, således som disse beskrives i et fælles dokument om pædiatrisk parenteral ernæring fra European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) og European society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN).

Der blev konstateret et nyt sikkerhedsproblem med Numeta G13%E, som indehaveren af markedsføringstilladelsen indberettede efter modtagelse af case-rapporter om hypomagnesiæmi hos præmature nyfødte. For at undgå enhver potentiel skade på præmature spædbørn besluttede indehaveren af markedsføringstilladelsen at trække produktet af markedet.

I medfør af artikel 107i i direktiv 2001/83/EF underrettede de svenske kompetente myndigheder EMA om, at der var tvingende behov for en gennemgang, og anmodede PRAC om at fremsætte en anbefaling om benefit/risk-forholdet for Numeta G13%E i betragtning af usikkerheden om egnetheden af magnesiumindholdet i Numeta G13%E og de kliniske følger heraf samt usikkerheden om rådigheden over egnede alternativer i de forskellige EU-medlemsstater.

Skønt der ikke er modtaget indberetninger for Numeta G16%E, besluttede PRAC på sit møde i juni 2013, at også dette produkt skulle omfattes af indbringelsen på grund af sit magnesiumindhold og

fordi dets anvendelse hos nyfødte og spædbørn/småbørn op til to år ligeledes kan indebære risiko for hypermagnesiæmi.

I henhold til artikel 6, stk. 1, litra d), i forordning (EF) nr. 1901/2006, som ændret, blev PDCO anmodet om en udtalelse om Numeta i forbindelse med denne gennemgang.

Klinisk sikkerhed

I virksomhedens globale sikkerhedsdatabase identificerede indehaveren af markedsføringstilladelsen 14 case-rapporter om hypermagnesiæmi forbundet med Numeta G13%E og 1 tilfælde forbundet med Numeta G16%.

I disse case-rapporter blev der hovedsagelig angivet magnesiumværdier fra 1,025 mmol/l til > 1,5 mmol/l, i 9 af 14 tilfælde højere end 1,2 mmol/l, og i ét tilfælde > 1,5 mmol/l.

Der er ikke indberettet kliniske symptomer knyttet til hypermagnesiæmi ved anvendelse af Numeta G13%E eller Numeta G16%E.

Magnesium er en vigtig elektrolyt, navnlig for et præmaturot spædbarn. Magnesium har flere vigtige funktioner i kroppen: det er kofaktor for DNA- og proteinsyntese, oxidativ fosforylering, enzymaktivitet og regulering af sekretionen af parathyroideahormon (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999*). Magnesium er desuden afgørende for opretholdelsen af normal nerve- og muskelfunktion, kardial excitabilitet, neuromuskulær ledning, muskelkontraktion, vasomotorisk tonus og en afbalanceret immunrespons (*Brandao et al, 2013*).

Magnesium er påvist at forbedre det neurologiske forløb hos præmaturot spædbørn, når det gives antenatalt til moderen (*Doyle et al, 2010*) og menes at have neurobeskyttende virkninger også under andre omstændigheder.

Undersøgelser viser, at præmaturot børn har højere magnesiumværdier end mere modne nyfødte som tegn på, at plasmamagnesium muligvis står i omvendt forhold til somatisk modenhed (*Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970*). I størstedelen af alle de undersøgelser, hvor der er foretaget måling af serummagnesium hos præmaturot nyfødte, fuldbårne nyfødte og børn, angives værdier under 1 mmol/l.

Hypomagnesiæmi medfører i de fleste tilfælde ingen akutte symptomer, men kan medføre osteoporose og er korreleret med øget inflammation og metabolisk syndrom. Svær hypomagnesiæmi er usædvanlig og kan medføre kramper, døsighed, ventrikelflimmer, hypokaliæmi og hypercalcæmi (*Whang et al, 1994*). En næringsopløsning til præmaturot nyfødte bør derfor indeholde magnesium som en af elektrolytterne, men i en afpasset mængde, der giver passende koncentrationer.

Hypermagnesiæmi er en alvorlig klinisk tilstand, som kan føre til generaliseret svaghed, respirationssvigt, hypotension og arytmier (navnlig hvis de ikke på anden måde forklares af spædbarnets eller barnets kliniske tilstand). Hypomagnesiæmi kan desuden medføre uspecifikke symptomer såsom kvalme, opkastning og rødme. Det bør bemærkes, at der ikke nødvendigvis bemærkes kliniske symptomer undtagen ved svær hypermagnesiæmi.

Tidlig opdagelse og behandling af hypermagnesiæmi kan forhindre eller minimere livstruende hændelser, men muligvis overses let hypermagnesiæmi i langt de fleste tilfælde, da magnesiumbestemmelse ikke foretages rutinemæssigt i klinisk praksis.

Nyrerne er det vigtigste organ for regulering af magnesiumhomøostasen, og nedsat nyrefunktion er den hyppigste årsag til hypermagnesiæmi hos børn (*Ali et al, 2003*). Neonatal hypomagnesiæmi kan desuden skyldes øget magnesiumbelastning såsom ved administration af magnesiumsulfat til moderen mod præeklampsi, magnesiumbehandling af den nyfødte eller nedsat magnesiumudskillelse på grund af præmaturitet og asfyxi (*Hyun et al, 2011*).

Numeta G13%E

Numeta G13%E er indiceret til parenteral ernæring af præmature nyfødte, når oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret.

Magnesiumindholdet i Numeta G13%E er 0,43 mmol/100 ml. For på tredje levedag at få 4 g aminosyrer/kg/dag vil den nyfødte få 127,7 ml/kg/dag svarende til en magnesiumdosis på 0,55 mmol/kg/dag. Dette magnesiumindtag med Numeta G13%E synes således at være større end anbefalet af American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) og i ESPGHAN/ESPEN-retningslinjerne for præmature nyfødte (henholdsvis 0,15-0,25 mmol/kg/dag og 0,13-0,25 mmol/kg/dag).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fandt det nødvendigt at omformulere produktet på baggrund af antallet af indberettede tilfælde af hypermagnesiæmi med Numeta G13%E, den sårbare patientpopulation, vanskeligheden af at opdage de kliniske symptomer på hypomagnesiæmi hos denne patientpopulation og magnesiumindholdet i Numeta G13%E sammenholdt med relevante anbefalinger for magnesiumindtag i retningslinjer og i litteraturen.

Efter gennemgang af al foreliggende evidens, herunder rådgivning fra PDCO, konkluderede PRAC, at risikoen for hypermagnesiæmi dels øges af den komplicerede kliniske identifikation af symptomer hos denne patientpopulation, dels af den nedsatte renale clearance af magnesium hos nyfødte, som medfører potentiale for persisterende forhøjede magnesiumværdier (Mittendorf et al, 2001). Benefit/risk-forholdet for Numeta G13%E i den nuværende formulering anses derfor ikke for positivt. Det anbefales derfor, at markedsføringstilladelsen suspenderes og produktet omformuleres med et magnesiumindhold, der er begrundet i den nyeste viden på området.

Numeta G16%E

Numeta G16%E er indiceret til parenteral ernæring af nyfødte og børn op til to år, hos hvem oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret.

ESPEN/ESPGHAN-retningslinjerne anbefaler et lavere magnesiumindtag på 0,2 mmol/kg/dag for spædbørn på 0-12 måneder og 0,1 mmol /kg/dag for børn mellem 1 og 13 år.

Ved en maksimal dosis på 96,2 ml/kg/dag tilfører Numeta G16%E 0,3 mmol magnesium/kg/dag, som er over det anbefalede niveau. Der er derfor potentiel risiko for hypermagnesiæmi, navnlig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Til dato har der kun været én indberetning af hypermagnesiæmi med Numeta G16%E (magnesiumværdi 1,14 mmol/l), men denne indberetning var konfunderet, da Numeta G16% E blev suppleret med ekstra magnesium, og der blev ikke indberettet om bivirkninger i denne forbindelse. Desuden har PDCO fremhævet, at nyere data tyder på, at de pædiatriske referenceområder for magnesium kan være højere end tidligere antaget (Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Sammenfattende er der således ingen ukonfunderet indberetning om hypermagnesiæmi med Numeta G16%E og ingen evidens for skader, og der er usikkerhed knyttet til de pædiatriske referenceområder for magnesium, som kan være højere end tidligere antaget.

Derudover tog PRAC i betragtning, at der er forskelle i den indicerede population for henholdsvis Numeta G16%E og Numeta G13%E, og at fuldbårne nyfødte og børn op til to år har gjort yderligere fremskridt i nefrogen udvikling. Skønt glomerulær umodenhed persisterer i de første par måneder efter fødslen, og skønt den umodne nyre har begrænset tilpasningsevne ved administration af overskydende elektrolytter, burde den potentielle risiko kunne afhjælpes ved overvågning af serummagnesium, som efter den indledende bestemmelse ved baseline fortsættes i opfølgingsperioden med en frekvens afhængig af de kliniske omstændigheder og sædvanlig klinisk praksis. Produktinformationen bør opdateres med information til sundhedspersoner om den

¹ Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals, http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, accessed 29/08/2013

potentielle risiko for hypermagnesiæmi og med råd om overvågning, navnlig for mere sårbare undergrupper.

Risikoen for hypermagnesiæmi og alle de foranstaltninger, der anses for nødvendige til afhjælpning af denne risiko (dvs. den ovennævnte vedtagne supplerende lægemiddelovervågning samt risikominimeringsaktiviteter såsom en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC) og ændringer i produktinformationen) bør afspejle sig i en revideret risikostyringsplan (RMP), som også indeholder forslag til evaluering af effektiviteten af risikominimeringsaktiviteterne.

Foruden disse foranstaltninger bør indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre en prospektiv, ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringstilladelse til yderligere vurdering af de iagttagne magnesiumværdier hos nyfødte og børn op til to år, der behandles med Numeta G16%E i rutinemæssig klinisk praksis.

På grundlag af de aktuelt foreliggende oplysninger anses benefit/risk-forholdet for Numeta G16%E fortsat for at være positivt under forudsætning af de vedtagne advarsler, den supplerende lægemiddelovervågning og de supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

Samlet konklusion og betingelser for markedsføringstilladelserne

Numeta G13%E

Efter gennemgang af alle de data, der er forelagt skriftligt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, interessentens indsendelse og rådgivning fra PDCO, konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet ikke længere er positivt for Numeta G13%E til parenteral ernæring hos præmature nyfødte, når oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret.

PRAC anbefalede derfor, at markedsføringstilladelsen for Numeta G13%E suspenderes.

For at suspenderingen af markedsføringstilladelsen kan ophæves, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen omformulere produktet med et magnesiumindhold, der er begrundet i den nyeste viden på området.

Numeta G16%E

Efter gennemgang af alle de oplysninger, der er fremlagt skriftligt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, interessentens indsendelse og rådgivningen fra PDCO konkluderede PRAC, at:

- a. indehaverne af markedsføringstilladelse bør sponsorere en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring foruden opfølgende evaluering af resultaterne af denne undersøgelse,
- b. indehaverne af markedsføringstilladelse bør gennemføre risikominimeringsforanstaltninger, og
- c. markedsføringstilladelserne bør ændres.

PRAC fandt, at der bør udsendes en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC) til formidling af resultatet af denne gennemgang.

PRAC anbefalede desuden, at indehaveren af markedsføringstilladelsen senest tre måneder efter procedurens afslutning indsender en revideret risikostyringsplan med forslag til vurdering af effektiviteten af risikominimeringsaktiviteterne. Der bør udføres en prospektiv, ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring til yderligere vurdering af de iagttagne magnesiumværdier hos nyfødte og børn op til to år, der behandles med Numeta G16%E i rutinemæssig klinisk praksis. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal indsende protokollen til ovennævnte undersøgelse senest ved indsendelse af den reviderede risikostyringsplan.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet fortsat er gunstigt for Numeta G16%E til parenteral ernæring af nyfødte og børn op til to år, når oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret, under forudsætning af de vedtagne advarsler, den supplerende lægemiddelovervågning og de supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Numeta G13%E

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for Numeta G13%E,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring vedrørende sikkerheden og virkningen af Numeta G13%E, navnlig hvad angår risikoen for hypermagnesiæmi, foruden interessentens indsendelse og rådgivningen fra PDCO,
- PRAC tog i betragtning magnesiums betydning for udviklingen af præmature nyfødte og gennemgik alle foreliggende data om risikoen for hypermagnesiæmi hos denne population, de foreliggende kliniske retningslinjer om parenteralt magnesiumindtag hos præmature nyfødte, og magnesiumindholdet i den nuværende formulering af Numeta G13%E,
- PRAC konkluderede, at der er risiko for hypermagnesiæmi, når Numeta G13%E administreres til præmature nyfødte,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet i henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF ikke længere er positivt for Numeta G13%E til parenteral ernæring til præmature nyfødte, for hvem oral eller enteral næring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret. Denne konklusion var baseret på de sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved hypermagnesiæmi i den sårbare indicerede patientpopulation (præmature nyfødte) grundet magnesiumindholdet i den nuværende formulering af Numeta G13%E og tog de indberettede tilfælde og den foreliggende evidens fra litteraturen og retningslinjerne på området i betragtning.

PRAC anbefaler derfor suspendering af markedsføringstilladelseerne for Numeta G13%E i henhold til bestemmelserne i artikel 107j, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF.

For at suspenderingen kan ophæves, sikrer medlemsstaternes nationale kompetente myndigheder, at indehaveren af markedsføringstilladelsen opfylder følgende vilkår:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen omformulerer produktet til et magnesiumindhold, der er baseret på den nyeste viden på området (se bilag III – Betingelser for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelseerne).

Numeta G16%E

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 107i i direktiv 2001/83/EF for Numeta G16%E,
- PRAC gennemgik alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring om sikkerheden og virkningen af Numeta G16%E, navnlig vedrørende risikoen for hypermagnesiæmi, foruden interessentens indsendelse og rådgivningen fra PDCO,

- PRAC gennemgik alle foreliggende data om risikoen for hypermagnesiæmi hos nyfødte og børn op til to år,
- PRAC tog hensyn til magnesiums betydning for udviklingen af nyfødte og børn op til to år, alle foreliggende kliniske retningslinjer om parenteralt magnesiumindtag hos nyfødte og børn op til to år, samt magnesiumindholdet i den nuværende formulering af Numeta G16%E,
- efter PRAC's opfattelse er der potentiel risiko for hypermagnesiæmi, når Numeta G16%E administreres til nyfødte og børn op til to år, navnlig hos patienter med nedsat nyrefunktion, og til nyfødte børn af mødre, som fik magnesiumtilskud før fødslen,
- PRAC konkluderede, at der bør indsættes supplerende advarsler om risikoen for hypermagnesiæmi i produktinformationen på baggrund af de aktuelt foreliggende sikkerhedsdata og med henblik på at opretholde et positivt benefit/risk-forhold for parenteral ernæring af nyfødte og børn op til to år når oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret,
- desuden bør magnesiumværdien overvåges ved baseline og efterfølgende med passende intervaller i overensstemmelse med sædvanlig klinisk praksis og den enkelte patients behov. Dette er særlig vigtigt hos patienter med øget risiko for hypermagnesiæmi, herunder patienter med nedsat nyrefunktion, patienter, der får andre lægemidler, som medfører risiko for hypermagnesiæmi, og patienter, der får magnesium fra andre kilder, herunder nyfødte, hvis mødre for nylig har fået magnesium antepartum. Hvis serum-magnesium er forhøjet, bør infusionen af Numeta G16%E standses eller infusionshastigheden nedsættes, alt efter hvad der anses for klinisk hensigtsmæssigt,
- PRAC konkluderede endvidere, at der behøves yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom information til sundhedspersoner. Det blev vedtaget, at der skal udsendes en direkte meddelelse til sundhedspersoner (DHPC), og der blev fastsat tidsfrister for udsendelse af denne,
- PRAC konkluderede desuden, at der bør udføres en prospektiv, ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringstilladelse til yderligere vurdering af de iagttagne magnesiumværdier hos nyfødte og børn op til to år, som behandles med Numeta G16%E i rutinemæssig klinisk praksis,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet fortsat er gunstigt for Numeta G16%E til parenteral ernæring af nyfødte og børn op til to år, når oral eller enteral ernæring er umulig, utilstrækkelig eller kontraindiceret, under forudsætning af de vedtagne advarsler, supplerende lægemiddelovervågning og supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

PRAC anbefaler i overensstemmelse med artikel 107j, stk. 3, i direktiv 2001/83/EF enstemmigt, at:

- a. indehaverne af markedsføringstilladelse sponsorerer en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring samt opfølgende evaluering af resultaterne af denne undersøgelse (se bilag V – Betingelser for markedsføringstilladelse),
- b. indehaverne af markedsføringstilladelse gennemfører risikominimeringsforanstaltninger, og
- c. markedsføringstilladelse for Numeta G16%E ændres (i overensstemmelse med de ændringer i produktinformationen, som fremgår af bilag IV).

CMDh-aftale

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 5. september 2013 i medfør af artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF vedtog CMDh, at markedsføringstilladelse for Numeta G13%E

suspenderes. Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelsen for Numeta G13%E fremgår af bilag III. For at lette gennemførelsen på nationalt plan fandt CMDh det nødvendigt at præcisere overvågningen af den korrekte procedure ved gennemførelse af betingelserne for ophævelse af suspenderingen af Numeta G13%E. Der blev derfor gjort følgende tilføjelse til bilag III:

“Indehaveren af markedsføringstilladelsen aftaler med referencemedlemsstaten en hensigtsmæssig procedure til opfyldelse af denne betingelse for ophævelse af suspenderingen”.

CMDh vedtog ligeledes ændrede betingelser for markedsføringstilladelserne for Numeta G16%E, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag IV, på de betingelser, der fremgår af bilag V.

Tidsplanen for gennemførelsen af aftalen er angivet i bilag VI.