

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések és a következtetések indokolása**

## **Tudományos következtetések és a következtetések indokolása**

A Numeta G13%E és Numeta G16%E készítményekre vonatkozó, 2013. szeptember 5-én kelt PRAC-ajánlás mérlegelését követően a CMDh összességében egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel és azok indokolásával az alábbiak szerint:

### **A Numeta G13%E és a Numeta G16%E PRAC által elvégzett tudományos értékelésének általános összefoglalása**

A Numeta G13%E és a Numeta G16%E iparilag előállított és hővel sterilizált oldat parenterális táplálásra (glükóz, lipidek, aminosavak és elektrolitok). A Numeta G13%E kifejezetten olyan koraszülött újszülött csecsemők számára készült, akiknek a szájon át történő vagy enterális táplálása nem lehetséges, nem elégséges vagy ellenjavallt. A Numeta G16%E olyan, időre született újszülött csecsemők és 2 év alatti kisgyermekek parenterális táplálására készült, akiknél a szájon át történő vagy az enterális táplálás nem lehetséges, nem elegendő vagy ellenjavallt. A Numeta-t Európában decentralizált eljárásban (DCP) törzskönyvezték 18 országban.

A parenterális táplálás az intravénás makrotápanyagok, elektrolitok, mikrotápanyagok és folyadékok alkalmazása olyan betegek táplálására, akiknél a szájon át történő vagy az enterális táplálás nem kivitelezhető. A parenterális táplálásra használt oldatokat perifériás vagy centrális vénás katéteren keresztül alkalmazzák. Bizonyos helyzetekben a parenterális táplálás alapvető fontosságú, és az oldatok elkészítése és beadása különböző módszerekkel történhet.

A Numeta G13%E-re és a Numeta G16%E-re vonatkozó első kérelmet egy prospektív, multicentrikus, nem összehasonlító, nyílt, III. fázisú vizsgálat támasztotta alá (Ped3CB/P01/06/MuB). A vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy napi információkkal szolgáljon a Numeta készítmények koraszülött csecsemőknél történő alkalmazásának biztonságosságáról a terápiás gyakorlatban a vizsgálat 5 napja alatt, valamint az opcionális kezelési szakaszban. A Numeta-t a gyermekgyógyászati klinikák munkatársai összességében elfogadhatónak találták a kezelhetőség, az alkalmazás egyszerűsége és a felírástól az infúzió beadásáig szükséges idő tekintetében. A hatásosság vonatkozásában azt találták, hogy a különböző Numeta készítmények segítségével a testsúly fenntartható vagy növelhető.

A Numeta készítményekkel összefüggő, az első engedélykérelemben és a kockázatkezelési tervben felvázolt biztonságossági aggályok között szerepeltek a gyógyszerbeadási hibák, a Numeta alkalmazása olyan betegeknél, akik túlérzékenyek valamelyik összetevőre, a Numeta alkalmazása súlyos anyagcsere-betegségben szenvedő betegeknél, a katéterrel összefüggő fertőzés és szepszis, az újratáplálási szindróma, a Numeta alkalmazása bizonyos szervkárosodásban szenvedő betegeknél, valamint az extravazáció és a tromboflebitisz perifériás alkalmazás esetén. Ezek a kockázatok a parenterális táplálás során előforduló általános szövődményeknek tekinthetők, ahogyan azt a European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) (Európai gyermekgyógyászati gasztroenterológiai, hepatológiai és táplálási társaság) és a European society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN) (a klinikai táplálással és anyagcserével foglalkozó európai társaság) által a gyermekgyógyászati parenterális táplálásról készített közös cikk is megfogalmazza.

A Numeta G13%E készítménnyel kapcsolatban a forgalomba hozatali engedély jogosultja által felvetett jelzés alapján egy új biztonságossági aggály is felmerült, miután koraszülött újszülött csecsemőknél hipermagnezémia kialakulásáról érkeztek esetbejelentések. A koraszülött csecsemők lehetséges egészségkárosodásának megelőzése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy döntött, hogy visszahívja a terméket a piacról.

Figyelembe véve a Numeta G13%E készítmény magnéziumtartalmának megfelelőségével kapcsolatos bizonytalanságokat és azok klinikai következményeit, valamint az EU-tagállamokban a megfelelő alternatíva rendelkezésre állásával kapcsolatos bizonytalanságokat, a svéd illetékes hatóság a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke értelmében értesítette az EMA-t arról, hogy sürgős

felülvizsgálat szükséges, és arra kérte a PRAC-ot, hogy adjon ki ajánlást a Numeta G13% előny-kockázat profiljával kapcsolatban.

Noha a Numeta G16%E készítménnyel kapcsolatban nem érkeztek bejelentések, 2013. júniusi ülésén a PRAC úgy döntött, hogy a betérjesztési eljárásba ezt a készítményt is be kell vonni magnéziumtartalma miatt, és mert újszülötteknél és csecsemőknél, illetve 2 év alatti kisgyermeknél alkalmazandó, akik ugyancsak ki lehetnek téve a hipermagnezémia kockázatának.

A módosított 1901/2006/EK rendelet 6. cikke (1) bekezdésének (d) pontja értelmében a jelen felülvizsgálat keretein belül a Numeta-val kapcsolatban kikérték a PDCO véleményét.

### **Klinikai biztonságosság**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja nemzetközi biztonságossági adatbázisában 14 hipermagnezémiával, vagy emelkedett magnéziumszinttel összefüggő esetbejelentést talált a Numeta G13%E-vel kapcsolatban, és egyet a Numeta G16%E-vel kapcsolatban.

Ezekben az esetbejelentésekben a magnéziumszint többnyire 1,025 mmol/l és > 1,5 mmol/l között változott. A 14-ből 9 esetről a jelentett magnéziumszint meghaladta az 1,2 mmol/l-t, míg egy esetben >1,5 mmol/l volt.

A Numeta G13%E, illetve a Numeta G16%E alkalmazásakor nem jelentettek hipermagnezémiával összefüggő klinikai tüneteket.

A magnézium fontos elektrolit, különösen koraszülöttek számára. A magnézium több fontos funkciót lát el az emberi szervezetben; a DNS- és fehérjeszintézis, az oxidatív foszforiláció, az enzimaktivitás és a mellékpajzsmirigy-hormon termelés szabályozásának egyik kofaktora (*Volpe*, 2013; *Ayuk és Gittoes*, 2011; *Shils és mtsai.*, 1999). Emellett a magnézium kritikus szerepet játszik a normál idegi és izomműködés fenntartásában, a szív ingerületvezetésében, a neuromuszkuláris ingerületvezetésben, az izom-összehúzóerő fenntartásában, a vazomotoros tónus fenntartásában és a kiegyensúlyozott immunválasz biztosításában (*Brandao és mtsai.*, 2013).

Beigazolódott, hogy az anyánál a szülés előtt alkalmazva a magnézium javítja az idegrendszer fejlődését koraszülötteknél (*Doyle és mtsai.*, 2010), és úgy vélik, hogy más körülmények között is idegrendszeri védő hatásai vannak.

A koraszülöttek magnéziumszintjét mérő vizsgálatokban arról számoltak be, hogy a koraszülötteknek magasabb a magnéziumszintjük, mint az érettebb újszülötteké, ami azt jelzi, hogy a plazma magnéziumszintje fordítottan lehet arányos a szomatikus érettséggel (*Ariceta és mtsai.*, 1995; *Tsang és mtsai.*, 1970). A koraszülöttek, időre született újszülöttek és kisgyermek mért szérumban magnéziumszintjéről beszámoló vizsgálatok többsége 1 mmol/l alatti szinteket közölt.

A hipomagnezémias betegek többségénél nem jelentkeznek akut tünetek, de ez az állapot így is csontritkuláshoz vezethet, és összefüggésben van a gyulladás és a metabolikus szindróma gyakoriságának növekedésével. A súlyos hipomagnezémia nem gyakori, de okozhat görcsrohamokat, álmoságot, kamrafibrillációt, hipokalémiát és hipokalcémiát (*Whang és mtsai.*, 1994). Ezért indokolt, hogy egy koraszülöttek számára készült tápláló oldatnak elektrolitként magnéziumot is kell tartalmaznia, noha a mennyiségnek kiegyensúlyozottnak kell lennie a megfelelő szint biztosítása érdekében.

A hipermagnezémia súlyos klinikai állapot, amely általános gyengeséghez, légzési elégtelenséghez, hipotóniához, szívritmuszavarokhoz vezethet (különösen, ha az a csecsemő vagy gyermek klinikai állapota alapján másként nem magyarázható). A hipermagnezémia nem specifikus tüneteket is okozhat, mint például a hányinger, a hányás és a kipirulás. Előfordulhat, hogy a klinikai tünetek csak súlyos hipermagnezémia esetén jelentkeznek.

A hipermagnezémia korai felismerésével és kezelésével megelőzhető vagy minimalizálható az életveszélyes események, az enyhe hipermagnezémiát azonban az esetek többségében nem ismerik fel, mert a klinikai gyakorlatban a magnéziumszinteket nem mérik rutinszerűen.

A magnézium homeosztázis fő szabályozó szerve a vese, és gyermekeknél a hipermagnezémia leggyakoribb oka a károsodott veseműködés (Ali és mtsai., 2003). Újszülöttkori hipermagnezémiát okozhat a fokozott magnéziumterhelés is, például, ha az anya a praeclampsia kezelésére magnézium-szulfátot kap, illetve kialakulhat újszülöttkori magnéziumterápia miatt, valamint a magnézium csökkent renális kiválasztása következtében koraszülöttség és asphyxia esetén (Hyun és mtsai., 2011).

### **Numeta G13%E**

A Numeta G13%E parenterális táplálásként javallt, olyan koraszülött újszülött csecsemők számára, akik szájon át történő vagy enterális táplálása nem lehetséges, nem elégséges, illetve ellenjavallt.

A Numeta G13%E magnéziumtartalma 0,43 mmol/100 ml. Ahhoz, hogy a koraszülött csecsemő a harmadik napon napi 4 g/ttkg aminosavat kapjon, napi 127,7 ml/ttkg vagy 0,55 mmol/ttkg magnéziumot is bejuttatnak a szervezetébe. Ez a magnéziumbevitel a Numeta G13%E alkalmazása esetén úgy tűnik, magasabb, mint az American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) és az ESPGHAN/ESPEN irányelvek által koraszülött újszülöttek számára javasolt mennyiség (0,15-0,25 mmol/ttkg/nap, illetve 0,13-0,25 mmol/ttkg/nap).

Figyelembe véve a Numeta G13% készítménnyel összefüggésben jelentett hipermagnezémiás esetek számát, a betegcsoport sérülékenységét, és azt, hogy ebben a betegcsoportban a hipermagnezémia klinikai tünetei nehezen felismerhetők, valamint a Numeta G13%E készítmény magnéziumtartalmát, az irányelvek és a szakirodalom magnézium-bevitelre vonatkozó ajánlásainak fényében a forgalomba hozatali engedély jogosultja úgy ítélte meg, hogy a készítmény újraformulálása szükséges.

A rendelkezésre álló összes bizonyítékot, így a PDCO tanácsát is mérlegelve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hipermagnezémia kockázatát egyaránt megnöveli az, hogy ebben a betegcsoportban a tünetek felfedezése klinikailag összetett feladat, valamint az a tény, hogy a magnézium vese-clearance-e újszülötteknél csökkent, ami tartósan emelkedett magnéziumszint kialakulásához vezethet (Mittendorf és mtsai., 2001).

Ezért a jelenlegi Numeta G13%E készítmény előny-kockázat profilja nem tekinthető kedvezőnek. Emiatt javasolt a forgalomba hozatali engedély felfüggesztése és a készítmény újraformulálása olyan magnéziumtartalommal, amely megfelel az adott területen rendelkezésre álló legújabb ismereteknek.

### **Numeta G16%E**

A Numeta G16%E olyan időre született újszülött csecsemők és 2 év alatti kisgyermekek számára javallt parenterális táplálásként, akiknél a szájon át történő vagy az enterális táplálás nem lehetséges, nem elegendő vagy ellenjavallt.

Az ESPEN/ESPGHAN iránymutatás alacsonyabb, 0,2 mmol/ttkg/nap magnézium-bevitelt javasol 0-12 hónapos csecsemők, és 0,1 mmol/ttkg/nap bevitelt 1-13 éves gyermekek számára.

A Numeta G16%E 96,2 ml/ttkg napi maximális adagja 0,3 mmol/ttkg/nap magnéziumot tartalmaz, ami a javasolt szint felett van. Következésképp fennáll a hipermagnezémia kockázata, különösen csökkent veseműködésű betegeknél.

Mostanáig a Numeta G16%E készítménnyel összefüggésben mindössze egy bejelentés érkezett (1,14 mmol/l magnéziumszint), de ez a jelentés nem volt egyértelmű, mert a Numeta G16%E

mellett kiegészítő magnéziumkészítményt is alkalmaztak, és nem számoltak be ezzel összefüggő nemkívánatos eseményekről. Emellett a PDCO által kiemelt közelmúltbeli adatok arra utalnak, hogy magnézium esetében a gyermekgyógyászati referencia-tartományok magasabbak lehetnek, mint azt korábban gondolták (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals [CALIPER]<sup>1</sup>). A fentieket összefoglalva tehát a Numeta G16%E készítménnyel kapcsolatban nem érkezett hipermagnezémiával kapcsolatos egyértelmű jelentés, a károsító hatás nem igazolt, és bizonytalanságok merültek fel a magnézium gyermekgyógyászati referencia-tartományaival kapcsolatban, amelyek magasabbak lehetnek, mint azt korábban gondolták.

Ezenkívül, a PRAC figyelembe vette a Numeta G16%E, illetve a Numeta G13%E célcsoportjai közötti különbségeket, valamint azt, hogy az időre született csecsemők és a két év alatti kisgyermekes esetében a vese fejlettebb. Noha a glomerulusok a születés utáni első néhány hónapban még éretlenek, és az éretlen vese csak korlátozott mértékben képes alkalmazkodni a nagyobb elektrolit-bevitelhez, a szérumban magnéziumszintek monitorozásával a lehetséges kockázat mérsékelhető. A szintet először a kezelés megkezdésekor kell ellenőrizni, majd azt követően a monitorozás gyakoriságát a klinikai körülmények és a rutin klinikai gyakorlat határozza meg. A terméktájékoztatókat aktualizálni kell annak érdekében, hogy tartalmazzák a hipermagnezémia potenciális kockázatára vonatkozó információkat az egészségügyi szakemberek számára, valamint a monitorozásra vonatkozó tanácsokat, különösen a kockázatra érzékenyebb alcsoportokban.

A hipermagnezémia kockázatát és a kockázat csökkentése érdekében szükségesnek tekintett valamennyi intézkedést (az elfogadott további farmakovigilanciai tevékenységeket, a fent felsoroltak szerint, valamint a kockázatminimalizáló intézkedéseket, például az egészségügyi szakembereknek szánt közleményt (DHPC) és a terméktájékoztató módosításait) szerepeltetni kell egy felülvizsgált kockázatkezelési tervben (RMP), amelynek tartalmaznia kell a kockázatminimalizálási tevékenységek hatékonyságának értékelésére vonatkozó javaslatokat is.

A fenti intézkedések mellett mérlegelték azt is, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának le kell folytatnia egy prospektív, beavatkozással nem járó, engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot a Numeta G16%E készítménnyel kezelt, időre született újszülött csecsemőknél és 2 év alatti kisgyermekeseknél a rutin klinikai gyakorlatban megfigyelt magnéziumszintek további értékelésére.

A jelenleg rendelkezésre álló információk alapján a Numeta G16%E előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, ha a figyelmeztetések bekerülnek a terméktájékoztatóba és életbe lépnek a további farmakovigilanciai és kockázatminimalizáló intézkedések.

## **Általános következtetés és a forgalomba hozatali engedélyek feltételei**

### **Numeta G13%E**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott összes adatnak, az érintettek beadványainak és a PDCO ajánlásának mérlegelése alapján a PRAC megállapította, hogy a Numeta G13%E kockázat-előny profilja olyan koraszülött újszülött csecsemők esetében, akiknek szájon át történő vagy enterális táplálása nem lehetséges, nem elégséges, illetve ellenjavallt, a továbbiakban nem kedvező.

A PRAC ezért javasolta a Numeta G13%E forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles újraformulálni a terméket olyan magnéziumtartalommal, amely megfelel az adott területen rendelkezésre álló legújabb ismereteknek.

---

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

## **Numeta G16%E**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott összes adatnak, az érintettek beadványainak és a PDCO ajánlásának mérlegelése alapján a PRAC megállapította, hogy:

- a. a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak szponzorálniuk kell az engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot, a vizsgálat eredményeinek utánkövetéses értékelésével;
- b. a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak kockázatminimalizáló intézkedéseket kell bevezetniük;
- c. a forgalomba hozatali engedélyeket módosítani kell.

A PRAC megállapította, hogy egy egészségügyi szakembereknek szánt közlemény (DHPC) kiadása szükséges, amely segítségével a jelen felülvizsgálat eredményei közölhetők az érintett egészségügyi szakemberekkel.

A PRAC azt is javasolta, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja az eljárás befejeződése után 3 hónapon belül nyújtson be felülvizsgált kockázatkezelési tervet (RMP), amely tartalmazza a kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelésére vonatkozó javaslatokat is. Le kell folytatni egy prospektív, beavatkozással nem járó, engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot a Numeta G16%E készítménnyel kezelt, időre született újszülött csecsemőknél és 2 év alatti kisgyermeknél a rutin klinikai gyakorlatban megfigyelt magnéziumszintek további értékelésére. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a fent említett vizsgálat vizsgálati tervét a felülvizsgált kockázatkezelési terv részeként be kell nyújtania.

A PRAC megállapította, hogy a Numeta G16%E előny-kockázat profilja olyan időre született újszülött csecsemők és 2 év alatti kisgyermek esetében, akik szájon át történő vagy enterális táplálása nem lehetséges, nem elégséges, illetve ellenjavallt, továbbra is kedvező, ha a meghatározott figyelmeztetések bekerülnek a terméktájékoztatóba, és életbe lépnek a további meghatározott farmakovigilanciái és kockázatminimalizáló intézkedések.

## **A PRAC ajánlásának indoklása**

### **Numeta G13%E**

Tekintettel arra, hogy

- A PRAC megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke értelmében a Numeta G13%E készítményre vonatkozóan indított eljárást;
- A PRAC áttekintette a klinikai vizsgálatok, a publikált szakirodalom és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján a Numeta G13%E biztonságosságával és hatásosságával, különösen a hipermagnezémia kockázatával kapcsolatban elérhető összes rendelkezésre álló adatot, valamint az érintettek beadványait és a PDCO ajánlását;
- A PRAC mérlegelte a magnézium szerepét a koraszülött újszülött csecsemők fejlődésében, és áttekintette az ebben a betegcsoportban előforduló hipermagnezémia kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló valamennyi adatot, a koraszülött csecsemőknél a parenterális magnézium-bevitelre vonatkozóan rendelkezésre álló klinikai irányelveket és a jelenlegi Numeta G13%E készítmény magnéziumtartalmát;
- A PRAC megállapította, hogy a Numeta G13%E koraszülött újszülött csecsemőknél történő alkalmazása esetén fennáll a hipermagnezémia kockázata.

Figyelembe véve az érzékeny célcsoportban (koraszülött újszülöttek) a jelenlegi Numeta G13%E készítmény magnéziumtartalma miatt kialakuló hipermagnezémiával összefüggő biztonságossági aggályokat, a bejelentett eseteket, illetve a szakirodalomban és az irányelvekben szereplő bizonyítékokat, a PRAC megállapította, hogy a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében a Numeta G13%E előny-kockázat profilja olyan koraszülött újszülött csecsemők esetében, akik szájon át történő vagy enterális táplálása nem lehetséges, nem elégséges, illetve ellenjavallt, a továbbiakban nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 107j(3) cikkében foglalt rendelkezések értelmében a PRAC a Numeta G13%E forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

A felfüggesztés megszüntetéséhez a tagállamok nemzeti illetékes hatóságainak igazolniuk kell, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja teljesítette az alábbi feltételeket:

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles újraformulálni a terméket olyan magnéziumtartalommal, amely megfelel az adott területen rendelkezésre álló legújabb ismereteknek (lásd III. melléklet – A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételei).

### **Numeta G16%**

Tekintettel arra, hogy

- A PRAC megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 107i. cikke értelmében a Numeta G16%E készítményre vonatkozóan indított eljárást;
- A PRAC áttekintette a klinikai vizsgálatok, a publikált szakirodalom és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatok alapján a Numeta G16%E biztonságosságával és hatásosságával, különösen a hipermagnezémia kockázatával kapcsolatban elérhető összes rendelkezésre álló adatot, valamint az érintettek beadványait és a PDCO ajánlását;
- A PRAC áttekintette az időre született újszülött csecsemőknél és a 2 év alatti kisgyermeknél előforduló hipermagnezémia kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló valamennyi adatot;
- A PRAC mérlegelte a magnézium szerepét az időre született újszülött csecsemők és a 2 év alatti kisgyermek fejlődésében, az időre született újszülött csecsemőknél és a 2 év alatti kisgyermeknél a parenterális magnézium-bevitelre vonatkozóan rendelkezésre álló valamennyi iránymutatást és a jelenlegi Numeta G16%E készítmény magnéziumtartalmát;
- A PRAC azon a véleményen van, hogy fennáll a hipermagnezémia kockázata abban az esetben, ha a Numeta G16%E készítményt időre született újszülött csecsemők és 2 év alatti kisgyermek, különösen beszűkült veseműködésű betegek esetében, valamint olyan újszülötteknél alkalmazzák, ahol az anya a szülést megelőzően kiegészítő magnézium-készítményt kapott;
- A PRAC megállapította, hogy a jelenleg rendelkezésre álló biztonságossági adatokat figyelembe véve, olyan időre született újszülött csecsemők és 2 év alatti kisgyermek parenterális táplálása esetén, akiknél a szájon át történő vagy az enterális táplálás nem lehetséges, nem elegendő vagy ellenjavallt, a kedvező előny-kockázat profil megőrzéséhez a hipermagnezémia kockázatával kapcsolatos további figyelmeztetést kell szerepeltetni a terméktájékoztatóban;
- Emellett a magnéziumszinteket monitorozni kell a kezelés megkezdésekor és azt követően megfelelő időközönként, a rutin klinikai gyakorlat és az adott beteg igényei szerint. Ez különösen fontos olyan betegeknél, akiknél fokozott a hipermagnezémia kialakulásának kockázata, például a csökkent veseműködésű betegeknél, olyan gyógyszereket kapó betegeknél, amelyek növelik a hipermagnezémia kialakulásának kockázatát, illetve más magnéziumkészítményt kapóknál, beleértve azokat az újszülötteket, ahol az anya a szülést

megelőző időszakban magnéziumot kapott. A szérumban magnéziumszint megemelkedése esetén a Numeta G16%E infúziót le kell állítani vagy a sebességét csökkenteni kell a klinikailag megfelelő és biztonságos módon.

- A PRAC azt is megállapította, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre, például az egészségügyi szakemberek tájékoztatására is szükség van. Kidolgozták az egészségügyi szakembereknek szánt közleményt (DHPC) és meghatározták a kiküldésre vonatkozó határidőket;
- A PRAC azt is meghatározta, hogy le kell folytatni egy prospektív, beavatkozással nem járó, engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot a Numeta G16%E készítménnyel kezelt, időre született újszülött csecsemőknél és 2 év alatti kisgyermekknél a rutin klinikai gyakorlatban megfigyelt magnéziumszintek további értékelésére.

A PRAC a fentiek alapján megállapította, hogy a Numeta G16%E előny-kockázat profilja olyan időre született újszülött csecsemők és 2 év alatti kisgyermek esetében, akik szájon át történő vagy enterális táplálása nem lehetséges, nem elégséges, illetve ellenjavallt, továbbra is kedvező, ha a meghatározott figyelmeztetések bekerülnek a terméktájékoztatóba, és életbe lépnek a további meghatározott farmakovigilanciái és kockázatminimalizáló intézkedések.

A PRAC, a 2001/83/EK irányelv 107j. cikkének (3) bekezdése szerint, konszenzussal az alábbiakat javasolta:

- a. a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak szponzorálniuk kell az engedélyezést követő biztonságossági vizsgálatot, a vizsgálat eredményeinek utánkövetéses értékelésével (lásd V. melléklet – A forgalomba hozatali engedély feltételei);
- b. a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak kockázatminimalizáló intézkedéseket kell bevezetniük;
- c. a Numeta G16%E forgalomba hozatali engedélyeit módosítani kell (a terméktájékoztató IV. mellékletben foglalt változtatásainak megfelelően).

### **CMDh-megállapodás**

A CMDh a 2013. szeptember 5-én kelt, a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése szerinti PRAC ajánlás mérlegelése után arra a megállapodásra jutott, hogy a Numeta G13%E forgalomba hozatali engedélyei felfüggesztendők. A Numeta G13%E forgalomba hozatali engedélyeire vonatkozó felfüggesztés megszüntetésének feltételeit a III. melléklet tartalmazza. A nemzeti szintű végrehajtás elősegítése érdekében a CMDh úgy vélte, hogy pontosításra van szükség a Numeta G13%E felfüggesztésének megszüntetésére vonatkozó feltételek teljesítésére irányuló eljárás felügyeletét illetően, ezért a III. mellékletet az alábbiakkal egészítette ki:

„A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a referencia-tagállammal együttműködve meg kell határoznia a felfüggesztés megszüntetésére vonatkozó feltételek teljesítéséhez megfelelő eljárást.”

A CMDh egyetértett abban is, hogy a Numeta G16%E forgalomba hozatali engedélyeiben foglalt feltételeket módosítani kell, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató érintett részeinek módosításait a IV. melléklet tartalmazza, az V. mellékletben előírt feltételek mellett.

A megállapodás végrehajtásának ütemezését a VI. melléklet tartalmazza.