

II priedas

Mokslinės išvados ir argumentai, kuriais šios išvados yra pagrįstos

Mokslinės išvados ir argumentai, kuriais šios išvados yra pagrįstos

Apsvarsčiusi Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) 2013 m. rugsėjo 5 d. rekomendaciją dėl Numeta G13%E ir Numeta G16%E, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) pritarė toliau nurodytoms bendroms PRAC mokslinėms išvadoms ir jose pateiktiems argumentams, kuriais šios išvados yra pagrįstos:

PRAC atlikto Numeta G13%E ir Numeta G16%E mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Numeta G13%E ir Numeta G16%E yra pramoniniu būdu gaminami, karščiu sterilizuojami parenterinės mitybos tirpalai (gliukozė, lipidai, aminorūgštis ir elektrolitai). Numeta G13%E specialiai sukurtas neišnešiotiems naujagimiams, kurių neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu, arba kai toks maitinimas nepakankamas. Numeta G16%E skirtas išnešiotų naujagimių ir vaikų iki dvejų metų parenteriniam maitinimui, kai jų neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu, arba kai toks maitinimas nepakankamas. Europoje Numeta užregistruotas 18 šalių pagal decentralizuotą procedūrą.

Parenterinė mityba (PM) – tai makro maistinių medžiagų, elektrolitų, mikro maistinių medžiagų ir skysčių lašinimas į pacientų, kurių negalima maitinti peroraliniu ar enteriniu būdu, veną siekiant aprūpinti jų organizmą maistinėmis medžiagomis. PM tirpalai lašinami per kateterį, įstatytą į periferinę ar centrinę veną. Tam tikromis aplinkybėmis parenterinė mityba yra itin svarbi ir yra keli PM preparatų ruošimo ir suleidimo būdai.

Pirminė paraiška gauti Numeta G13%E ir Numeta G16%E rinkodaros leidimus buvo pagrįsta perspektyvinio, daugiacentrio, nepalyginamojo, atviro III fazės tyrimo (Ped3CB/P01/06/MuB) duomenimis. Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo kasdien surinkti informaciją apie įvairių Numeta preparatų vartojimo saugumą praktiškai gydant neišnešiotus naujagimius per 5 tyrimo dienas ir neprivalomą gydymo laikotarpį. Apskritai nustatyta, kad pagal ruošimo būdą, naudojimo lengvumą ir laiką nuo preparato išrašymo iki infuzijos Numeta yra priimtinas pediatrijos klinikos darbuotojams. Kalbant apie veiksmingumo rodiklius, naudojant įvairius Numeta preparatus sveikatos priežiūros specialistams pavyko išlaikyti arba padidinti naujagimių ir vaikų kūno svorį.

Pirminėje paraiškoje dėl Numeta preparatų ir jų keliamos rizikos valdymo plane nurodyti nerimą keliantys saugumo klausimai susiję su vaistinio preparato suleidimo (sulašinimo) klaidomis, Numeta naudojimu pacientams, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas jo sudedamosioms medžiagoms, ir pacientams, sergantiems sunkia medžiagų apykaitos liga, su kateteriu susijusiomis infekcijomis ir sepsiu, permaitinimo sindromu, Numeta naudojimu pacientams, kurių kurio nors organo veikla sutrikusi, taip pat ekstravazacija ir tromboflebitas periferinio maitinimo metu. Apskritai bendrajame Europos vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugijos (angl. *European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition*, ESPGHAN) ir Europos klinikinės mitybos ir metabolizmo (angl. *European society for clinical nutrition and metabolism*, ESPEN) dokumente šie pavojai laikomi PM preparatų naudojimo komplikacijomis.

Naujas nerimą keliantis saugumo klausimas dėl Numeta G13%E nustatytas remiantis pranešimu, kurį pateikė rinkodaros leidimo turėtojas, gavęs informacijos apie neišnešiotiems naujagimiams nustatytos hipermagnezijos atvejus. Siekdamas išvengti galimos žalos neišnešiotiems kūdikiams, rinkodaros leidimo turėtojas nusprendė susigrąžinti preparatą iš rinkos.

Atsižvelgdama į neaiškumus, susijusius su Numeta G13%E sudėtyje esančio magnio kiekio tinkamumu, ir šių aplinkybių klinikinėmis pasekmėmis, taip pat neaiškumus, susijusius su galimybe ES valstybėse narėse gauti tinkamų preparatų, kuriais būtų galima pakeisti šį preparatą, Švedijos kompetentinga institucija, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsniu, pranešė Europos vaistų agentūrai, apie būtinybę skubiai peržiūrėti Numeta G13%E naudą ir rizikos santykį ir paprašė PRAC pateikti rekomendaciją šiuo klausimu.

Nors pranešimų dėl Numeta G16%E nebuvo gauta, 2013 m. birželio mėn. įvykusiame posėdyje PRAC nusprendė šį preparatą taip pat įtraukti į kreipimosi procedūrą dėl jo sudėtyje esančio magnio kiekio ir dėl to, kad jis naudojamas naujagimiams, kūdikiams ir vaikams iki 2 metų, kuriems taip pat gali kilti hipermagnezemijos rizika.

Vadovaujantis iš dalies pakeisto Reglamento (EB) Nr. 1901/2006 6 straipsnio 1 dalies d punktu, šios peržiūros metu buvo kreiptasi į Pediatrijos komitetą (PDCO), kad šis pateiktų savo nuomonę dėl Numeta.

Klinikinis saugumas

Savo visuotinėje saugumo duomenų bazėje rinkodaros leidimo turėtojas nustatė 14 pranešimų apie individualius hipermagnezemijos atvejus, susijusius su Numeta G13%E, ir vieną atvejį, susijusį su Numeta G16%E.

Šiuose pranešimuose nurodytais atvejais magnio kiekis svyravo daugiausia nuo 1,025 mmol/L iki > 1,5 mmol/L; devyniais iš 14 atvejų nurodytas magnio kiekis viršijo 1,2 mmol/L, o vienu atveju – buvo mažesnis nei > 1,5 mmol/L.

Nei Numeta G13%E, nei Numeta G16%E atveju su hipermagnezemia susijusių klinikinių simptomų nenustatyta.

Magnis yra svarbus elektrolitas, ypač neišnešiotiems kūdikiams. Žmogaus organizme magnis atlieka kelias svarbias funkcijas; jis yra DNR ir baltymų sintezės, oksidacinio fosforilavimo, fermentų aktyvumo ir prieškydinės liaukos hormono sekrecijos reguliavimo kofaktorius (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999*). Taip pat magnis atlieka svarbų vaidmenį palaikant normalią nervų ir raumenų funkciją, širdies jaudrumą, mioneuralinę jungtį, raumenų susitraukimą, vazomotorinį tonusą ir yra svarbus proporcingai imuninės sistemos reakcijai (*Brandao et al, 2013*).

Nustatyta, kad iki gimdymo motinos vartojamas magnis gerina neurologinius neišnešiotų kūdikių rodiklius (*Doyle et al, 2010*), be to, manoma, kad ir kitomis aplinkybėmis jis apsaugo nervus.

Atliekant tyrimus, kurių metu buvo analizuojamas magnio kiekis neišnešiotų kūdikių organizme, nustatyta, kad jis yra didesnis, nei labiau subrendusių naujagimių organizme, o tai reiškia, kad magnio kiekis kraujo plazmoje gali būti atvirkščiai proporcingas kūno brandai (*Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970*). Apskritai, atliekant daugumą tyrimų, kurių metu buvo matuojamas magnio kiekis neišnešiotų naujagimių, išnešiotų naujagimių ir vaikų kraujo plazmoje, jo kiekis buvo mažesnis nei 1 mmol/L.

Daugumai pacientų, kuriems nustatoma hipomagnezemia, nepasireiškia jokių ūmių simptomų, tačiau ji vis tiek gali sukelti osteoporozę ir yra susijusi su stipresne uždegimine reakcija bei metaboliniu sindromu. Sunki hipomagnezemia nėra dažnas reiškinys, bet ji gali sukelti traukulius, mieguistumą, širdies skilvelių fibriliaciją, hipokalemiją ir hipokalcemiją (*Whang et al, 1994*). Todėl neišnešiotiems naujagimiams skirtame tirpale turi būti vieno elektrolito magnio, tačiau jo kiekis turi būti suderintas taip, kad kūdikio organizme būtų tinkamas jo kiekis.

Hipermagnezemia yra rimta klinikinė būklė, dėl kurios gali pasireikšti bendras silpnumas, kvėpavimo nepakankamumas, hipotenzija, aritmija (ypač, kai šių sutrikimų negalima paaiškinti kūdikio (vaiko) klinicine būkle). Hipermagnezemia taip pat gali sukelti nespecifinius simptomus, kaip antai pykinimą, vėmimą ir raudonį. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad klinikinių hipermagnezemijos požymių neįmanoma nustatyti, kol jos forma nėra sunki.

Ankstytas hipermagnezemijos atpažinimas ir gydymas gali padėti išvengti gyvybei keliančių reiškinų arba sumažinti jų grėsmę, tačiau didžioji dauguma lengvos formos hipermagnezemijos atvejų gali būti nenustatyti, nes įprastomis aplinkybėmis klinikinėje praktikoje magnio kiekis kraujo plazmoje nematuojamas.

Inkstai yra pagrindinis magnio hemostazės reguliavimo organas, o sutrikusi inkstų funkcija yra dažniausia vaikų hiperмагниzemijos priežastis (*Ali et al, 2003*). Naujagimių hiperмагниzemiją taip pat gali sukelti padidėjęs magnio įsotinimas, pvz., dėl preeklampsijos motinai vartojant magnio sulfatą, taikant naujagimių magnio terapiją arba esant lėtesniam magnio šalinimui pro inkstus dėl neišnešiotumo ir asfiksijos (*Hyun et al, 2011*).

Numeta G13%E

Numeta G13%E skirtas neišnešiotų naujagimių parenteriniam maitinimui, kai jų neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu, arba kai toks maitinimas nepakankamas.

Magnio koncentracija Numeta G13%E yra 0,43 mmol/100 mL. Kad neišnešiotas kūdikis trečią parą gautų 4 g aminorūgščių/kg per parą, jis turi gauti 127,7 ml/kg arba 0,55 mmol/kg magnio per parą. Toks su Numeta G13%E gaunamas magnio kiekis yra didesnis, nei rekomenduojama Amerikos parenterinės ir enterinės mitybos draugijos (angl. *American Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN*) ir ESPGHAN/ESPEN gairėse dėl neišnešiotų naujagimių (atitinkamai 0,15–0,25 mmol/kg per parą ir 0,13–0,25 mmol/kg per parą).

Atsižvelgdamas į hiperмагниzemijos atvejų, apie kuriuos pranešta vartojant Numeta G13%, skaičių, pacientų populiacijos pažeidžiamumą, sunkumus atpažįstant hiperмагниzemijos simptomus šioje pacientų populiacijoje ir Numeta G13%E sudėtyje esančio magnio kiekį, jį įvertinęs pagal gairėse ir literatūroje pateikiamas atitinkamas rekomendacijas dėl magnio suvartojimo, rinkodaros leidimo turėtojas nusprendė, kad būtina pakoreguoti preparato formulę.

Atsižvelgdamas į visus turimus įrodymus, įskaitant PDCO rekomendacijas, PRAC priėjo prie išvados, kad hiperмагниzemijos riziką didina ir tai, kad kliniškai sunku nustatyti hiperмагниzemijos simptomus šioje pacientų populiacijoje ir tai, kad naujagimių organizme magnio šalinimas pro inkstus yra lėtesnis, todėl jų organizme magnio kiekis nuolat gali būti padidėjęs (*Mittendorf et al, 2001*).

Todėl dabartinės formulės Numeta G13%E naudos ir rizikos santykis nelaikomas teigiamu. Todėl rekomenduojama sustabdyti rinkodaros leidimo galiojimą ir pakoreguoti preparato formulę, kad jo sudėtyje esantis magnio kiekis būtų pagrįstas naujausiomis šios srities žiniomis.

Numeta G16%E

Numeta G16%E skirtas išnešiotų naujagimių ir vaikų iki dvejų metų PM, kai jų neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu, arba kai toks maitinimas nepakankamas.

ESPEN/ESPGHAN gairėse kūdikiams iki 12 mėnesių rekomenduojamas mažesnis magnio kiekis, t. y. 0,2 mmol/kg per parą, o vaikams nuo 1 iki 13 metų – 0,1 mmol/kg per parą.

Suvartojus didžiausią 96,2 ml/kg Numeta G16%E paros dozę, į organizmą patenka 0,3 mmol/kg magnio paros dozė, kuri viršija rekomenduojamą kiekį. Todėl galimas hiperмагниzemijos pavojus, ypač pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi.

Lig šiol gautas tik vienas pranešimas apie hiperмагниzemijos atvejį, nustatytą vartojant Numeta G16%E (magnio kiekis kraujo plazmoje buvo 1,14 mmol/L), tačiau šis pranešimas susijęs su keliais iškraipiančiais veiksniais, nes Numeta G16%E buvo vartojamas kartu su magnio papildais ir nebuvo nustatyta jokių susijusių nepageidaujamų reiškinių. Be to, naujausi duomenys, į kuriuos dėmesį atkreipė PDCO, leidžia manyti, kad vaikams taikytini orientaciniai magnio kiekio intervalai gali būti aukštesni, nei anksčiau manyta (Kanados laboratorijų iniciatyva dėl vaikams taikytinų orientacinių intervalų, angl. *Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals, CALIPER*¹). Todėl, apibendrinant, nėra nė vieno vartojant Numeta G16%E užregistruoto

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

hipermagnezemijos atvejo, kuris nebuvo susijęs su tam tikrais iškraipiančiais veiksniais, ir yra neaiškumų dėl vaikams taikytinų orientacinių magnio kiekio intervalų, kurie gali būti aukštesni, nei anksčiau manyta.

Be to, PRAC atsižvelgė į populiacijų, kurioms skirti Numeta G16%E ir Numeta G13%E, skirtumus ir į tai, kad išnešiotų kūdikių ir vaikų iki dvejų metų inkstai labiau išsivystę. Nors pirmus kelis mėnesius po gimimo glomerulai išlieka nebrandūs, o nebrandūs inkstai prastai prisitaiko prie didesnio nei įprasta gaunamo elektrolitų kiekio, galimą hipermagnezemijos pavojų turėtų sumažinti magnio kiekio kraujo serume stebėjimas, pirmą tyrimą atliekant gydymo pradžioje ir toliau kartojant tyrimus tiek dažnai, kiek to reikia atsižvelgiant į klinikinę aplinkybę ir įprastą klinikinę praktiką. Reikia atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad juose būtų pateikta sveikatos priežiūros specialistams skirta informacija apie galimą hipermagnezemijos pavojų bei rekomendacijos dėl magnio kiekio kraujo serume stebėjimo, ypač gydant pažeidžiamesnių pogrūpių pacientus.

Peržiūrėtame rizikos valdymo plane (RVP) turi būti pateikta informacija apie hipermagnezemijos pavojų ir visas priemones, kurios yra būtinos šiam pavojui sumažinti (t. y. pirmiau nurodytą suderintą papildomą farmakologinio budrumo veiklą, taip pat rizikos mažinimo veiklą, pvz., tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), preparato informacinių dokumentų pakeitimus); be to, jame turi būti pateikti pasiūlymai dėl rizikos mažinimo veiklos veiksmingumo vertinimo.

Taip pat laikomasi nuomonės, kad be šių priemonių, rinkodaros leidimo turėtojas turi atlikti perspektyvinį neintervencinį poregistracinį saugumo tyrimą, kad galėtų išsamiau įvertinti magnio kiekį įprastinėje klinikinėje praktikoje Numeta G16%E gydytų naujagimių ir vaikų iki dvejų metų kraujo plazmoje.

Remiantis šiuo metu turima informacija, laikomasi nuomonės, kad Numeta G16%E naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti įspėjimai, vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Bendroji išvada ir rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos

Numeta G13%E

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojo raštu pateiktus duomenis, suinteresuotosios šalies pateiktą informaciją ir PDCO rekomendacijas, PRAC priėjo prie išvados, kad Numeta G13%E naudos ir rizikos santykis, kai juo parenteriniu būdu maitinami neišnešioti naujagimiai, kurių neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu arba kuriems tokio maitinimo nepakanka, nebėra teigiamas.

Todėl PRAC rekomendavo sustabdyti Numeta G13%E rinkodaros leidimo galiojimą.

Kad būtų galima atnaujinti sustabdytą rinkodaros leidimo galiojimą, rinkodaros leidimo turėtojas turi pakoreguoti preparato formulę, kad jo sudėtyje esantis magnio kiekis būtų pagrįstas naujausiomis šios srities žiniomis.

Numeta G16%E

Apsvarstęs visus rinkodaros leidimo turėtojo raštu pateiktus duomenis, taip pat suinteresuotosios šalies pateiktą informaciją ir PDCO rekomendacijas, PRAC priėjo prie išvados, kad:

- a. rinkodaros leidimo turėtojų užsakymu turi būti atliktas poregistracinis saugumo tyrimas bei kontrolinis šio tyrimo rezultatų vertinimas;
- b. rinkodaros leidimo turėtojai turi įgyvendinti rizikos mažinimo priemones;

c. rinkodaros leidimų sąlygos turi būti pakeistos.

PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia parengti DHPC, kuriuo būtų galima informuoti atitinkamus sveikatos priežiūros specialistus apie šios peržiūros rezultatus.

Taip pat PRAC rekomendavo, kad per 3 mėnesius nuo procedūros pabaigos rinkodaros leidimo turėtojas pateiktų peržiūrėtą RVP, kuriame būtų pateikti pasiūlymai dėl rizikos mažinimo veiklos veiksmingumo vertinimo. Reikėtų atlikti perspektyvinį neintervencinį peregistracinį saugumo tyrimą, kad būtų galima išsamiau įvertinti magnio kiekį įprastinėje klinikinėje praktikoje Numeta G16%E gydytų išnešiotų naujagimių ir vaikų iki dvejų metų kraujo plazmoje. Pirmiau minėto tyrimo protokolą rinkodaros leidimo turėtojas turėtų pateikti kartu su peržiūrėtu RVP.

PRAC priėjo prie išvados, kad Numeta G16%E naudos ir rizikos santykis, kai juo parenteriniu būdu maitinami išnešioti naujagimiai ir vaikai iki dvejų metų, kurių neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu arba kuriems tokio maitinimo nepakanka, tebėra teigiamas, jeigu bus nustatyti įspėjimai, vykdoma papildoma farmakologinio budrumo veikla ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Numeta G13%E

Kadangi

- PRAC apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl Numeta G13%E;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai surinktus duomenis apie Numeta G13%E saugumą ir veiksmingumą, ypač susijusius su hipermagnezemijos pavojumi, taip pat suinteresuotosios šalies pateiktą informaciją ir PDCO rekomendacijas;
- PRAC apsvairstė magnio įtaką neišnešiotų naujagimių raidai ir peržiūrėjo visus turimus duomenis apie hipermagnezemijos pavojų šioje populiacijoje, turimas klininkines gaires dėl magnio kiekio, kurį parenteriniu būdu turėtų gauti neišnešioti naujagimiai, bei magnio kiekį dabartinės formulės Numeta G13%E preparate;
- PRAC priėjo prie išvados, kad hipermagnezemijos pavojus kyla, kai Numeta G13%E gydomi neišnešioti naujagimiai.

Atsižvelgdamas į nerimą keliančius klausimus, susijusius su hipermagnezemia indikacijoje nurodytoje pažeidžiamoje pacientų (neišnešiotų naujagimių) populiacijoje, kurių iškilo dėl magnio kiekio dabartinės formulės Numeta G13%E preparate, taip pat į užregistruotus hipermagnezemijos atvejus bei turimus įrodymus iš literatūros ir gairių, PRAC priėjo prie išvados, kad, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, Numeta G13%E naudos ir rizikos santykis, kai juo parenteriniu būdu maitinami neišnešioti naujagimiai, kurių neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu arba kuriems tokio maitinimo nepakanka, nebėra teigiamas.

Todėl atsižvelgdamas į Direktyvos 2001/83/EB 107j straipsnio 3 dalies nuostatas, PRAC rekomenduoja sustabdyti Numeta G13%E rinkodaros leidimų galiojimą.

Kad būtų galima atnaujinti sustabdytą rinkodaros leidimų galiojimą, valstybių narių nacionalinės kompetentingos institucijos privalo patikrinti ir patvirtinti, kad rinkodaros leidimo turėtojas įvykdė toliau nurodytas sąlygas:

Rinkodaros leidimo turėtojas turi pakoreguoti preparato formulę, kad jo sudėtyje esantis magnio kiekis būtų pagrįstas naujausiomis šios srities žiniomis (žr. III priedą „Sustabdyto rinkodaros leidimų galiojimo atnaujinimo sąlygos“).

Numeta G16%E

Kadangi

- PRAC apsvartė Direktyvos 2001/83/EB 107i straipsnyje numatytą procedūrą dėl Numeta G16%E;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus klinikinių tyrimų, literatūroje paskelbtus ir po pateikimo rinkai surinktus duomenis apie Numeta G16%E saugumą ir veiksmingumą, ypač susijusius su hipermagnezemijos pavojumi, taip pat suinteresuotosios šalies pateiktą informaciją ir PDCO rekomendacijas;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis apie hipermagnezemijos pavojų išnešiotiems naujagimiams ir vaikams iki dvejų metų;
- PRAC apsvartė magnio įtaką išnešiotų naujagimių ir vaikų iki dvejų metų raidai, visas turimas gaires, kuriose pateiktos rekomendacijos dėl magnio kiekio, kurį parenteriniu būdu turėtų gauti naujagimiai ir vaikai iki dvejų metų, bei magnio kiekį dabartinės formulės Numeta G16%E preparate;
- PRAC laikosi nuomonės, kad galimas hipermagnezemijos pavojus kyla, kai Numeta G16%E gydomi išnešioti naujagimiai ir vaikai iki dvejų metų, ypač pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi, ir naujagimiai, kurių motinos iki gimdymo vartojo magnio papildus;
- PRAC priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į šiuo metu turimus saugumo duomenis, siekiant išsaugoti teigiamą Numeta G16%E naudą ir rizikos santykį, kai juo parenteriniu būdu maitinami išnešioti naujagimiai ir vaikai iki dvejų metų, kurių neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu arba kuriems tokio maitinimo nepakanka, į preparato informacinius dokumentus reikia įtraukti papildomus įspėjimus dėl hipermagnezemijos pavojaus;
- be to, gydymo pradžioje, o vėliau atitinkamais intervalais, kurie nustatomi atsižvelgiant į įprastą klinikinę praktiką ir kiekvieno paciento poreikius, reikia tikrinti magnio kiekį kraujo plazmoje. Tai itin svarbu gydant pacientus, kurie priskiriami prie padidėjusios hipermagnezemijos rizikos grupės, įskaitant pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, pacientus, gydomus kitais vaistinėmis preparatais, dėl kurių jiems kyla hipermagnezemijos rizika, ir pacientus, kurie gauna magnio iš kitų šaltinių, įskaitant naujagimius, kurių motina neseniai, priešgimdyminiu laikotarpiu, vartojo magnio preparatus. Jeigu magnio kiekis kraujo plazmoje padidėjęs, Numeta G16%E infuziją reikia nutraukti arba sulėtinti jos greitį, atsižvelgiant į tai, kas klinikiškai požiūriu yra tinkama ir saugu;
- taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, pvz., parengti informaciją sveikatos priežiūros specialistams. Buvo pritarta DHPC ir jo išplatavimo terminams;
- taip pat PRAC priėjo prie išvados, kad turi būti atliktas perspektyvinis neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas, siekiant išsamiau įvertinti magnio kiekį įprastinėje klinikiškoje praktikoje Numeta G16%E gydytų naujagimių ir vaikų iki dvejų metų kraujo plazmoje;

dėl to PRAC priėjo prie išvados, kad Numeta G16%E naudą ir rizikos santykis, kai juo parenteriniu būdu maitinami išnešioti naujagimiai ir vaikai iki dvejų metų, kurių neįmanoma arba negalima maitinti peroraliniu arba enteriniu būdu arba kuriems tokio maitinimo nepakanka, tebėra teigiamas, jeigu į preparato informacinius dokumentus bus įtraukti įspėjimai, vykdoma papildoma

farmakologinio budrumo veikla ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės, dėl kurių buvo sutarta.

Vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107j straipsnio 3 dalimi, PRAC konsensuso pagrindu pateikė tokias rekomendacijas:

- a. rinkodaros leidimo turėtojų užsakymu turi būti atliktas poregistracinis saugumo tyrimas bei kontrolinis šio tyrimo rezultatų vertinimas (žr. V priedą „Rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos“);
- b. rinkodaros leidimo turėtojai turi įgyvendinti rizikos mažinimo priemones;
- c. Numeta G16%E rinkodaros leidimų sąlygos turi būti pakeistos (atsižvelgiant į IV priede išdėstytus preparato informacinių dokumentų pakeitimus).

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC 2013 m. rugsėjo 5 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) nutarė sustabdyti Numeta G13%E rinkodaros leidimų galiojimą. Sustabdyto Numeta G13%E rinkodaros leidimų galiojimo atnaujinimo sąlyga išdėstyta III priede. CMD(h) laikėsi nuomonės, kad siekiant palengvinti susitarimo įgyvendinimą nacionaliniu lygmeniu, reikia pateikti paaiškinimą dėl atitinkamos sustabdyto Numeta G13%E rinkodaros leidimo galiojimo atnaujinimo sąlygos įvykdymo procedūros priežiūros, todėl III priedą papildė šia formuluote:

„Rinkodaros leidimo turėtojas turi susisiekti su referencine valstybe nare, kad jie galėtų su ja susitarti dėl atitinkamos procedūros, kuria bus vadovujamasi siekiant įvykdyti šią sustabdyto rinkodaros leidimo galiojimo atnaujinimo sąlygą.“

Taip pat CMD(h) susitarė dėl Numeta G16%E rinkodaros leidimų sąlygų pakeitimo V priede nustatytais sąlygomis, su kuriuo susiję atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakotės lapelio skyriai pateikiami IV priede.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas VI priede.