Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja niiden perusteet

Tieteelliset johtopäätökset ja niiden perusteet

Arvioituaan lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRAC) 5. syyskuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka koskee valmisteita Numeta G13%E ja Numeta G16%E, CMDh yhtyy PRAC:n tieteellisiin johtopäätöksiin ja niiden perusteisiin jäljempänä esitetyn mukaisesti.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmisteita Numeta G13%E ja Numeta G16%E

Numeta G13%E ja Numeta G16%E ovat teollisesti valmistettuja lämpösteriloituja parenteraalisia ravintoliuoksia (ne sisältävät glukoosia, lipidejä, aminohappoja ja elektrolyyttejä). Numeta G13%E on kehitetty etenkin keskosena syntyneille vauvoille, joilla oraalisen tai enteraalisen ravinnon käyttö ei ole mahdollista tai joilla se on riittämätöntä tai vasta-aiheista. Numeta G16%E on tarkoitettu parenteraaliseksi ravinnoksi täysiaikaisena syntyneille vauvoille ja enintään kaksivuotiaille lapsille, kun oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista. Euroopassa Numeta on rekisteröity hajautetun menettelyn kautta 18 maassa.

Parenteraalinen ravitsemus tarkoittaa makroravintoaineiden, elektrolyyttien, mikroravintoaineiden ja nesteiden antamista sellaisten potilaiden laskimoon, joille ei voida antaa oraalista tai enteraalista ravintoa. Ravintoliuokset annetaan perifeerisen katetrin tai keskuslaskimokatetrin kautta. Parenteraalinen ravitsemus on hyvin tärkeää tietyissä tilanteissa, ja ravinnon valmistamiseen ja antamiseen on olemassa erilaisia menetelmiä.

Numeta G13%E- ja Numeta G16%E -valmisteiden alkuperäisen myyntilupahakemuksen tueksi toimitettiin ei-vertaileva avoin vaiheen 3 monikeskustutkimus (Ped3CB/P01/06/MuB). Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli hankkia päivittäistä tietoa Numeta-valmisteiden turvallisuudesta käytännön hoitokäytössä, kun sitä käytettiin tutkimuksessa viiden päivän ajan ja keskosena syntyneiden vauvojen lisähoitojakson aikana. Kaiken kaikkiaan lastenklinikan henkilökunta piti Numetaa hyväksyttävänä käsittelyn, käytön helppouden ja valmisteen määräämisestä infuusioon kuluvan ajan kannalta. Tehon osalta todettakoon, että erilaisilla Numeta-valmisteilla voitiin ylläpitää tai lisätä vauvojen painoa.

Alkuperäisessä hakemuksessa ja riskinhallintasuunnitelmassa mainittuja Numetan turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ovat lääkkeen annosteluvirheet, Numetan käyttö potilailla, jotka ovat yliherkkiä jollekin sen ainesosista, Numetan käyttö vakavaa metabolista sairautta sairastavilla potilailla, katetriin liittyvät infektiot ja sepsis, refeeding-oireyhtymä, Numetan käyttö tiettyjen elinten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla sekä perifeerisen annostelun yhteydessä esiintyvä ekstravasaatio ja tromboflebiitti. Euroopan pediatrisen gastroenterologian, hepatologian ja ravitsemuksen yhdistyksen (ESPGHAN) ja Euroopan kliinisen ravitsemuksen ja metabolian yhdistyksen (ESPEN) laatiman yhteisen kannanoton mukaan näiden riskien katsotaan olevan yleisesti parenteraaliseen ravitsemukseen liittyviä komplikaatioita.

Myyntiluvan haltijalta saadun signaalin perusteella havaittiin uusi Numeta G13%E -valmisteen turvallisuuteen liittyvä huolenaihe, kun myyntiluvan haltija oli saanut tapausselostuksia keskosena syntyneillä vauvoilla esiintyvästä hypermagnesemiasta. Estääkseen kaikki keskosille mahdollisesti aiheutuvat haitat myyntiluvan haltija päätti vetää valmisteen pois markkinoilta.

Kun otetaan huomioon Numeta G13%E -valmisteen magnesiumpitoisuuden asianmukaisuuteen liittyvä epävarmuus ja sen kliiniset seuraukset sekä se, että asianmukaisten vaihtoehtojen saatavuus EU:n jäsenvaltioissa on epävarmaa, Ruotsin toimivaltainen viranomainen ilmoitti Euroopan lääkevirastolle direktiivin 2001/83 /EY 107 i artiklan nojalla, että arviointi on aloitettava kiireellisesti, ja pyysi PRAC:tä antamaan suosituksen Numeta G13% -valmisteen hyöty-riskisuhteesta.

Vaikka Numeta G16%E -valmisteesta ei ollut tullut ilmoituksia, PRAC päätti kesäkuun 2013 kokouksessaan, että myös tämä valmiste sisällytetään lausuntomenettelyyn sen magnesiumpitoisuuden vuoksi ja siksi, että sitä käytetään vastasyntyneillä sekä enintään kaksivuotiailla pikkulapsilla, joilla voi olla myös hypermagnesemian kehittymisen riski.

Asetuksen (EY) N:o 1901/2006 6 artiklan 1 kohdan d alakohdan mukaisesti myös lastenlääkekomitealta pyydettiin lausunto Numetasta tämän arvioinnin yhteydessä.

Kliininen turvallisuus

Myyntiluvan haltija määritti maailmanlaajuisesta turvallisuustietokannastaan 14 tapausselostusta, joissa hypermagnesemia tai kohonnut magnesiumarvo liittyivät Numeta G13%E -valmisteeseen, ja yhden tapauksen, joka liittyi Numeta G16% -valmisteeseen.

Näistä tapauksista ilmoitetut magnesiumpitoisuudet vaihtelivat pääasiassa arvosta 1,025 mmol/l arvoon >1,5 mmol/l, ja yhdeksässä tapauksessa neljästätoista pitoisuus oli suurempi kuin 1,2 mmol/l. Yhdessä tapauksessa arvoksi ilmoitettiin >1,5 mmol/l.

Numeta G13%E- tai Numeta G16%E -valmisteen käytön yhteydessä ei ole ilmoitettu hypermagnesemian kliinisistä oireista.

Magnesium on etenkin keskosena syntyneelle vauvalle tärkeä elektrolyytti. Magnesiumilla on monia tärkeitä tehtäviä ihmisen elimistössä. Se osallistuu esimerkiksi DNA:n ja proteiinien synteesiin, oksidatiiviseen fosforylaatioon, entsyymien toimintaan sekä lisäkilpirauhashormonin erittymisen säätelyyn (*Volpe*, 2013; *Ayuk & Gittoes*, 2011; *Shils et al.*, 1999). Magnesiumilla on tärkeä vaikutus myös hermojen ja lihasten normaalin toiminnan, sydämen reagointialttiuden, neuromuskulaarisen johtumisen, lihasten supistumisen, vasomotorisen tonuksen ja tasapainoisen immuunivasteen ylläpitämiseen (*Brandao et al.,* 2013).

Magnesiumin on osoitettu parantavan keskosvauvojen neurologisia tuloksia, kun sitä on annettu äidille ennen synnytystä (*Doyle et al.*, 2010), ja sillä oletetaan olevan hermoja suojaavia vaikutuksia myös muissa olosuhteissa.

Keskosvauvojen magnesiumpitoisuuksia tarkastelleissa tutkimuksissa on ilmoitettu suurempia magnesiumpitoisuuksia verrattuna lähempänä täysiaikaisuutta syntyneisiin vauvoihin. Tämä viittaa siihen, että plasman magnesiumpitoisuus saattaa liittyä käänteisesti somaattiseen kypsyyteen (*Ariceta et al.*, 1995; *Tsang et al.*, 1970). Kaiken kaikkiaan suurimmassa osassa tutkimuksia, joissa on ilmoitettu keskosvauvojen mitattuja seerumin magnesiumpitoisuuksia, täysiaikaisten vastasyntyneiden ja pikkulasten arvot ovat olleet alle 1 mmol/l.

Useimmilla hypomagnesemiapotilailla ei ole ollut akuutteja oireita, mutta tila voi silti johtaa osteoporoosiin, ja se korreloi tulehduksen ja metabolisen oireyhtymän lisääntymiseen. Vakavaa hypomagnesemiaa esiintyy harvoin, mutta se voi aiheuttaa kouristuskohtauksia, kammiovärinää, uneliaisuutta, hypokalemiaa sekä hypokalsemiaa (*Whang et al.,* 1994). Keskosvauvoille on siis tarpeen antaa ravintoliuosta, joka sisältää magnesiumia yhtenä elektrolyyttinä, joskin sen määrä on määritettävä tarkkaan asianmukaisten pitoisuuksien saavuttamiseksi.

Hypermagnesemia puolestaan on vakava kliininen tila, joka voi aiheuttaa yleistä heikkoutta, hengitysvajetta, verenpaineen laskua ja rytmihäiriöitä (etenkin jos nämä eivät selity muutoin vauvan/lapsen kliinisen tilan perusteella). Hypermagnesemia voi aiheuttaa myös epämääräisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua ja punoitusta. On muistettava, etteivät kliiniset merkit ole välttämättä tunnistettavissa, ellei hypermagnesemia ole vakava.

Hypermagnesemian varhainen tunnistaminen ja hoitaminen saattaa ehkäistä tai minimoida henkeä uhkaavia tapahtumia, mutta lievä hypermagnesemia jää useimmiten tunnistamatta, koska magnesiumpitoisuuksia ei mitata kliinisessä käytännössä rutiininomaisesti.

Munuaiset ovat tärkein magnesiumin homeostaasia säätelevä elin, ja munuaisten vajaatoiminta on yleisin lasten hypermagnesemian syy (*Ali et al.,* 2003). Vastasyntyneiden hypermagnesemian voi aiheuttaa myös elimistön suurentunut magnesiumkuormitus, mikä voi johtua äidille raskausmyrkytyksen vuoksi annetusta magnesiumsulfaatista, vauvan magnesiumhoidosta tai siitä, että munuaiset erittävät magnesiumia heikommin keskosuuden ja asfyksian vuoksi (*Hyun et al.,* 2011).

Numeta G13%E

Numeta G13%E on tarkoitettu parenteraaliseen ravitsemukseen etenkin keskosena syntyneille vauvoille, joilla oraalisen tai enteraalisen ravinnon käyttö ei ole mahdollista tai joilla se on riittämätöntä tai vasta-aiheista.

Numeta G13%E:n magnesiumpitoisuus on 0,43 mmol/100 ml. Jotta vauva saisi kolmantena päivänä neljä grammaa aminohappoja painokiloa kohti päivässä, vauva saisi magnesiumia 127,7 ml/kg/päivä tai 0,55 mmol/kg/päivä. Numeta G13%E -valmisteesta saatavan magnesiumin määrä vaikuttaa suuremmalta kuin Yhdysvaltojen parenteraalisen ja enteraalisen ravitsemuksen yhdistyksen (ASPEN) suositus (0,15–0,25 mmol/kg/päivä) ja ESPGHANin/ESPENin vastasyntyneitä koskevat ohjeet (0,13–0,25 mmol/kg/päivä).

Kun otetaan huomioon Numeta G13%E -valmisteesta ilmoitettujen hypermagnesemiatapausten määrä, tämän potilaspopulaation haavoittuvuus, hypermagnesemian kliinisten oireiden tunnistamiseen liittyvät vaikeudet tässä potilaspopulaatiossa sekä Numeta G13%E -valmisteen magnesiumpitoisuus sekä magnesiumin saantia koskevat asianmukaiset suositukset ohjeissa ja kirjallisuudessa, myyntiluvan haltija katsoi, että valmisteen koostumusta on muutettava.

Arvioituaan kaikki saatavissa olevat todisteet, mukaan luettuna lastenlääkekomitean kanta, PRAC katsoi, että hypermagnesemian riski on kasvanut yhtäältä sen vuoksi, että oireiden tunnistaminen tässä potilaspopulaatiossa on kliinisesti monimutkaista, ja toisaalta sen vuoksi, että vastasyntyneillä magnesiumin munuaispuhdistuma on pienempi, mikä johtaa siihen, että magnesiumpitoisuus saattaa kohota pysyvästi (Mittendorf et al., 2001).

Näin ollen Numeta G13%E -valmisteen hyöty-riskisuhdetta ei pidetä suotuisana sen nykyisen koostumuksen osalta. Siksi komitea suosittelee, että myyntilupa peruutetaan väliaikaisesti ja että valmisteen koostumusta muutetaan siten, että sen magnesiumpitoisuus perustuu uusimpaan tietoon tältä alalta.

Numeta G16%E

Numeta G16%E on tarkoitettu parenteraaliseksi ravinnoksi täysiaikaisena syntyneille vauvoille ja enintään kaksivuotiaille lapsille, kun oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista.

ESPEN/ESPGHAN-ohjeissa suositellaan vähäisempää magnesiumin saantia eli 0,2 mmol/kg/päivä 0–12 kuukauden ikäisille vauvoille ja 0,1 mmol/kg/päivä 1–13-vuotiaille lapsille.

Numeta G16%E:n enimmäisannoksesta 96,2 ml/kg/päivä magnesiumin saanti on 0,3 mmol/kg/päivä, mikä on suositeltuja pitoisuuksia enemmän. Hypermagnesemian riski on mahdollinen erityisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Tähän mennessä on tehty vain yksi ilmoitus Numeta G16%E -valmisteeseen liittyvästä hypermagnesemiasta (magnesiumpitoisuus 1,14 mmol/l), mutta tähän ilmoitukseen liittyi myös se, että Numeta G16%E:tä täydennettiin antamalla lisää magnesiumia, eikä tähän liittyvistä haittatapahtumista ilmoitettu. Lisäksi hiljattain saaduissa tiedoissa, joita lastenlääkekomitea korosti, viitattiin siihen, että lasten viitearvot magnesiumin osalta voivat olla korkeammat kuin tähän saakka on ajateltu (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals,

kanadalainen lasten viitearvoja koskeva laboratoriohanke [CALIPER][1]). Näin ollen Numeta G16%E -valmisteeseen liittyvästä hypermagnesemiasta ei ole ilmoituksia, joissa ei olisi muita vaikuttavia tekijöitä. Aiheutuneesta haitasta ei ole näyttöä, ja magnesiumin viitearvoihin lasten osalta liittyy epäselvyyttä, sillä viitearvot saattavat olla tähän asti ajateltua korkeammat.

Lisäksi PRAC otti huomioon tarkoitettuun potilasryhmään liittyvät erot Numeta G16%E- ja Numeta G13%E -valmisteiden välillä sekä sen, että täysiaikaiset vastasyntyneet ja enintään kaksivuotiaat lapset ovat kehittyneempiä myös nefrogeenisen kehityksen kannalta. Vaikka glomerulaarinen epäkypsyys jatkuu ensimmäisten kuukausien ajan syntymän jälkeen ja vaikka epäkypsät munuaiset pystyvät sopeutumaan elektrolyyttien liialliseen saantiin vain rajallisesti, seerumin magnesiumpitoisuuden seurannalla tulee voida lieventää mahdollista riskiä. Seuranta on tehtävä ensimmäisen kerran valmisteen antamista aloitettaessa, ja sen jälkeisen seurannan tiheys määräytyy kliinisten olosuhteiden ja rutiininomaisen kliinisen käytännön mukaan. Valmistetietoja on päivitettävä tiedon antamiseksi terveydenhuollon ammattilaisille mahdollisesta hypermagnesemian riskistä ja ohjeiden antamiseksi heille seurannasta etenkin muita haavoittuvampien alaryhmien osalta.

Hypermagnesemian riski ja kaikki riskin pienentämiseksi tarvittavat toimet (esimerkiksi sovitut lääketurvatoimintaan liittyvät lisätoimet edellä luetellun mukaisesti sekä riskinpienentämistoimet, kuten suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje ja valmistetietojen muutokset) on otettava huomioon tarkistetussa riskinhallintasuunnitelmassa, jonka on myös sisällettävä ehdotuksia siitä, miten riskinpienentämistoimien tehoa arvioidaan.

Näiden toimien lisäksi katsotaan, että myyntiluvan haltijan on toteutettava prospektiivinen ei-interventionaalinen hyväksymisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa arvioidaan täysiaikaisina syntyneiden vauvojen ja enintään kaksivuotiaiden lasten magnesiumpitoisuuksia, kun heitä on hoidettu Numeta G16%E -valmisteella rutiininomaisesti kliinisessä käytännössä.

Tällä hetkellä saatavilla olevien tietojen perusteella Numeta G16%E -valmisteen hyöty-riskisuhdetta pidetään edelleen suotuisana edellyttäen, että sovittuja varoituksia, lääketurvatoimintaan liittyviä lisätoimia ja muita riskinpienentämistoimia noudatetaan.

Johtopäätökset ja myyntilupien ehdot

Numeta G13%E

Arvioituaan kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat kirjalliset tiedot, sidosryhmien näkemykset ja lastenlääkekomitean kannanoton PRAC katsoi, että Numeta G13%E -valmisteen hyöty-riskisuhde keskosvauvojen parenteraalisena ravintona, kun oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista, ei ole enää suotuisa.

Näin ollen PRAC suositteli Numeta G13%E -valmisteen myyntiluvan peruuttamista väliaikaisesti.

Jotta myyntiluvan peruutus voitaisiin kumota, myyntiluvan haltijan on muutettava valmisteen koostumusta siten, että se sisältää sellaisen pitoisuuden magnesiumia, joka perustuu uusimpaan tietoon alalta.

Numeta G16%E

Arvioituaan myyntiluvan haltijoiden kirjallisesti toimittamat tiedot, sidosryhmien näkemykset ja lastenlääkekomitean kannanoton PRAC päätti, että

[1] Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals, http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, viitattu 29.8.2013.

a. myyntiluvan haltijoiden on rahoitettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seurantatutkimus

b. myyntiluvan haltijoiden on toteutettava riskinpienentämistoimia

c. myyntilupia on muutettava.

PRAC katsoi, että on laadittava suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä kirje, jossa tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksesta niille ammattilaisille, joiden työhön arvioinnin kohteena ollut valmiste liittyy.

PRAC myös suositteli, että myyntiluvan haltijan on toimitettava tarkistettu riskinhallintasuunnitelma kolmen kuukauden kuluessa siitä, kun menettely on saatu päätökseen, sekä ehdotuksia siitä, miten riskinpienentämistoimien tehokkuutta arvioidaan. Lisäksi on toteutettava prospektiivinen ei-interventionaalinen hyväksymisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa jatketaan Numeta G16%E -valmisteella rutiininomaisessa kliinisessä käytännössä hoidetuilla täysiaikaisena syntyneillä vauvoilla ja enintään kaksivuotiailla lapsilla havaittujen magnesiumpitoisuuksien arvioimista. Myyntiluvan haltijan on toimitettava edellä mainitun tutkimuksen suunnitelma tarkistetun riskinhallintasuunnitelman kanssa.

PRAC päätti, että Numeta G16%E -valmisteen hyöty-riskisuhde täysiaikaisena syntyneiden vauvojen ja enintään kaksivuotiaiden lasten parenteraalisena ravintona, kun oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista, on edelleen suotuisa edellyttäen, että sovittuja varoituksia, lääketurvatoimintaan liittyviä lisätoimia ja muita riskinpienentämistoimia noudatetaan.

PRACin suosituksen perusteet

Numeta G13%E

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Numeta G13%E -valmistetta.
- PRAC arvioi kaikki Numeta G13%E -valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot, joita saatiin kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta etenkin hypermagnesemian riskin osalta, sekä sidosryhmien näkemykset ja lastenlääkekomitean kannanoton.
- PRAC pohti magnesiumin merkitystä keskosvauvojen kehityksessä ja arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot hypermagnesemian riskistä tässä potilaspopulaatiossa, saatavilla olevat kliiniset ohjeet magnesiumin parenteraalisesta saannista keskosvauvojen osalta sekä nykyisen Numeta G13%E -valmisteen magnesiumpitoisuuden.
- PRAC katsoi, että on olemassa hypermagnesemian riski, kun Numeta G13%E -valmistetta annetaan keskosvauvoille.

Kun otetaan huomioon turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet, jotka koskevat käyttöaiheen mukaisen haavoittuvan potilaspopulaation (keskosvauvat) hypermagnesemiaa, joka aiheutuu nykyisen Numeta G13%E -valmisteen magnesiumpitoisuudesta, sekä ilmoitetut tapaukset ja kirjallisuudesta ja ohjeista saatava näyttö, PRAC katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti Numeta G13%E -valmisteen hyöty-riskisuhde keskosvauvojen parenteraalisena ravintona, kun

oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista, ei ole enää suotuisa.

Direktiivin 2001/83/EY 107 j artiklan 3 kohdan säännösten nojalla PRAC suosittelee Numeta G13%E -valmisteen myyntilupien peruuttamista.

Jotta peruutus voidaan kumota, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltija täyttää seuraavat ehdot:

Myyntiluvan haltijan on muutettava valmisteen koostumusta siten, että se sisältää sellaisen pitoisuuden magnesiumia, joka perustuu uusimpaan tietoon alalta (katso liite III –Myyntilupien peruutuksen kumoamisen ehdot).

Numeta G16%

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC toteutti direktiivin 2001/83/EY 107 i artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Numeta G16%E -valmistetta.
- PRAC arvioi kaikki Numeta G16%E -valmisteen turvallisuutta ja tehoa koskevat tiedot, joita saatiin kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja markkinoille tulon jälkeen kertyneestä kokemuksesta etenkin hypermagnesemian riskin osalta, sekä sidosryhmien näkemykset ja lastenlääkekomitean kannanoton.
- PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot täysiaikaisena syntyneiden vauvojen ja enintään kaksivuotiaiden lasten hypermagnesemian riskistä.
- PRAC pohti magnesiumin merkitystä täysiaikaisena syntyneiden vauvojen ja enintään kaksivuotiaiden lasten kehityksessä ja arvioi kaikki saatavilla olevat ohjeet, jotka sisälsivät suosituksia magnesiumin parenteraalisesta saannista vastasyntyneillä vauvoilla ja enintään kaksivuotiailla lapsilla sekä nykyisen Numeta G16%E -valmisteen magnesiumpitoisuuden.
- PRAC katsoo, että on olemassa mahdollinen hypermagnesemian riski, kun Numeta G16%E -valmistetta annetaan täysiaikaisena syntyneille vauvoille ja enintään kaksivuotiaille lapsille etenkin silloin, jos potilailla on munuaisten vajaatoiminta, ja sellaisten äitien vauvoille, jotka saivat magnesiumlisää ennen synnytystä.
- PRAC katsoi, että nyt saatavilla olevien turvallisuustietojen valossa – jotta valmisteen hyöty-riskisuhde olisi edelleen suotuisa parenteraalisena ravintona täysiaikaisina syntyneille vauvoille ja enintään kaksivuotiaille lapsille, kun oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista – valmistetietoihin on lisättävä lisävaroituksia hypermagnesemian riskistä.
- Lisäksi magnesiumarvoja on seurattava lähtötilanteessa ja sopivin väliajoin sen jälkeen rutiininomaisen kliinisen käytännön ja kunkin potilaan tarpeiden mukaisesti. Tämä on erityisen tärkeää niillä potilailla, joilla hypermagnesemian riski on suurentunut, sekä niillä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai jotka saavat muita lääkkeitä, joiden vuoksi heillä on hypermagnesemian kehittymisen riski, tai niillä potilailla, jotka saavat magnesiumia muista lähteistä, kuten vastasyntyneet, joiden äidit ovat saaneet magnesiumia vähän ennen synnytystä. Jos seerumin magnesiumpitoisuudet ovat kohonneet, Numeta G16%E -infuusio on lopetettava tai infuusionopeutta pienennettävä sen mukaan, mikä on kliinisesti tarkoituksenmukaista ja turvallista.
- Tämän ohella PRAC päätti, että on toteutettava muita riskinpienentämistoimia, joihin liittyy terveydenhuollon ammattilaisille tiedottaminen. Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä kirjeestä ja sen jakeluaikataulusta tehtiin päätös.

- Lisäksi PRAC päätti, että on toteutettava prospektiivinen ei-interventionaalinen hyväksymisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa jatketaan Numeta G16%E -valmisteella rutiininomaisessa kliinisessä käytännössä hoidetuilla täysiaikaisina syntyneillä vauvoilla ja enintään kaksivuotiailla lapsilla havaittujen magnesiumpitoisuuksien arvioimista.

Näin ollen PRAC katsoi, että Numeta G16%E -valmisteen hyöty-riskisuhde täysiaikaisena syntyneiden vauvojen ja enintään kaksivuotiaiden lasten parenteraalina ravintona, kun oraalisen tai enteraalisen ravinnon antaminen ei ole mahdollista tai kun se on riittämätöntä tai vasta-aiheista, on edelleen suotuisa edellyttäen, että sovittuja varoituksia, lääketurvatoimintaan liittyviä lisätoimia ja muita riskinpienentämistoimia noudatetaan.

Direktiivin 2001/83/EY 107 j artiklan 3 kohdan nojalla PRAC suositteli yksimielisesti, että

a. myyntiluvan haltijoiden on rahoitettava markkinoille tulon jälkeinen turvallisuustutkimus sekä kyseisen tutkimuksen tulosten seurantatutkimus (katso liite V – Myyntilupien ehdot)

b. myyntiluvan haltijoiden on toteutettava riskinpienentämistoimia

c. Numeta G16%E -valmisteen myyntilupia on muutettava (liitteessä IV esitettyjen valmistetietoihin tehtävien muutosten mukaisesti).

CMDh:n sopimus

Arvioituaan PRAC:n suosituksen, joka on päivätty 5. syyskuuta 2013, direktiivin 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan mukaisesti, CMDh pääsi sopimukseen Numeta G13%E -valmisteen myyntilupien peruuttamisesta. Numeta G13%E -valmisteen myyntilupien peruutuksen kumoamisen ehdot on esitetty liitteessä III. Jotta peruutuksen toimeenpano kansallisella tasolla olisi helpompaa, CMDh katsoi, että Numeta G13%E -valmisteen myyntiluvan peruutuksen kumoamisen ehtojen täyttämistä on selvennettävä antamalla asianomaista menettelyä koskevaa neuvontaa, joten liitteeseen III lisättiin seuraava virke:

”Myyntiluvan haltijan on tehtävä yhteistyötä viitejäsenvaltion kanssa siitä asianmukaisesta menettelystä sopimiseksi, jota on käytettävä tämän peruutuksen kumoamisen ehdon täyttämiseksi.”

CMDh pääsi myös sopimukseen Numeta G16%E -valmisteen myyntilupien ehtojen muuttamisesta. Valmisteyhteenvetojen ja pakkausselosteiden asianmukaiset kohdat on esitetty liitteessä IV, ja niiden osalta on noudatettava liitteessä V esitettyjä ehtoja.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on liitteessä IV.