



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. syyskuuta 2013
EMA/564255/2013

Numeta G13%E -valmisteen myyntilupa peruutetaan ja Numeta G16%E -valmistetta varten otetaan käyttöön uusia riskinminimointitoimia

Keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh), joka on EU:n jäsenvaltioita edustava lääkevalvontaelin, on puoltanut yksimielisesti suositusta Numeta G13%E -valmisteen myyntiluvan peruuttamisesta hypermagnesemian (veren magnesiumrunsauden) riskin vuoksi. Laskimonsisäisesti annettavan Numeta G13%E -valmisteen, jolla annetaan keskosille ravitsemuksellista tukea (laskimonsisäinen, parenteraalinen ravitsemus), myyntilupa peruutetaan siihen saakka, kunnes uudelleenformuloitu valmiste on saatavana.

Numeta G16%E on toinen laskimonsisäinen ravintovalmiste, jota annetaan täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle 2-vuotiaille lapsille. Sen osalta CMDh katsoi, että hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen edellyttäen, että terveydenhuollon ammattilaiset seuraavat potilaan veren magnesiumpitoisuutta ennen valmisteen antoa ja sopivin väliajoin sen jälkeen tavanomaisen kliinisen käytännön ja potilaskohtaisten kliinisten tarpeiden mukaisesti. Jos potilaan veren magnesiumpitoisuus on koholla tai hypermagnesemian oireita havaitaan, Numeta G16%E -valmisteen käyttö on lopetettava tai infuusionopeutta on pienennettävä.

Numeta-valmisteilla annetaan ravitsemuksellista tukea lapsille, joille ei voida antaa ravintoa suun kautta tai ruokintaletkulla. Ne sisältävät ravintoaineita, kuten glukoosia (sokeri), rasvoja ja aminohappoja, ja muita tärkeitä ainesosia, kuten magnesiumia.

Hypermagnesemia on vakava sairaus, jonka oireita ovat heikotus, pahoinvointi, oksentelu, hengitysvaikeudet, hypotensio (epänormaalin matala verenpaine) ja rytmihäiriöt (epäsäännöllinen sydämensyke).

Euroopan lääkeviraston lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi Numeta G13%E- ja Numeta G16%E -valmisteet, kun vastasyntyneillä keskosilla ilmenneestä hypermagnesemiasta (johon ei liittynyt kliinisiä oireita) oli saatu useita ilmoituksia. Valmistaja päätti vetää varotoimen Numeta G13%E -valmisteen vapaaehtoisesti EU:n markkinoilta. PRAC arvioi kliinisistä tutkimuksista, markkinoille tulon jälkeisistä ilmoituksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saadut tiedot Numeta G13%E- ja Numeta G16%E -valmisteiden aiheuttamasta hypermagnesemian riskistä ja tarkasteli saatavissa olevia hoito-ohjeita. Sidosryhmiä pyydettiin myös toimittamaan mahdollisia asiaan liittyviä tietoja arvioinnin tueksi, ja viraston lastenlääkekomiteaa (PDCO) kuultiin.



Tarkasteltuaan saatavana olevia ohjeita, asiaan liittyvää kirjallisuutta ja Numetan magnesiumpitoisuutta PRAC totesi, että Numeta G13%E -valmisteen anto saattaa suurentaa hypermagnesemian riskiä. Lisäksi PRAC totesi, että riski on tavallista suurempi vastasyntyneillä keskosilla, sillä heidän munuaisensa ovat epäkypsät eivätkä pysty poistamaan magnesiumia tehokkaasti elimistöstä. PRAC pani myös merkille, että hypermagnesemian oireita on vaikea havaita vastasyntyneillä keskosilla, joten hypermagnesemia saatetaan havaita vasta, kun se aiheuttaa vakavia komplikaatioita.

Numeta G16%E -valmisteen osalta PRAC totesi, että vaikka valmisteen magnesiumpitoisuus voi nostaa magnesiumin saannin hieman joissakin ohjeissa annettuja suosituksia suuremmaksi, valmisteen turvallinen käyttö voidaan varmistaa ehdotetuilla toimilla, kuten tuotetietojen ajantasaistamisella ja lisätutkimuksella. Tuotetiedot on muutettava tämän mukaisesti, ja terveydenhuollon ammattilaisille on tiedotettava kirjallisesti mahdollisesta hypermagnesemian riskistä, joka on suurentunut, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt tai jos potilaan äiti on saanut magnesiumilisää ennen synnytystä, sekä riskiä vähentävistä toiminnoista. PRAC suosittelee lisäksi tutkimusta, jossa arvioidaan tarkemmin täysiaikaisten vastasyntyneiden ja alle kaksivuotiaiden lasten veren magnesiumpitoisuutta Numeta G16%E -valmisteen käytön jälkeen.

Koska CMDh puolsi yksimielisesti PRAC:n suosituksia, ne toteutetaan kaikissa jäsenvaltioissa sovitun aikataulun mukaisesti.

Tietoa potilaille ja hoitajille

- Numeta G13%E -ravintovalmisteen myyntilupa on peruutettu hypermagnesemian (veren magnesiumrunsauden) riskin vuoksi siihen saakka, kunnes uudelleenformuloitu valmiste on saatavana. Numeta G13%E on laskimonsisäisesti annettava valmiste, jolla annetaan ravitsemuksellista tukea keskosille, kun ravintoa ei voida antaa suun kautta tai ruokintaletkulla.
- Numeta G16%E -ravintovalmistetta voidaan edelleen antaa täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle kaksivuotiaille lapsille, mutta lääkärin on seurattava lapsen veren magnesiumpitoisuutta ennen valmisteen antoa ja soveltuvin väliajoin sen jälkeen. Jos magnesiumpitoisuus on suuri, lääkäri lopettaa Numeta G16%E -valmisteen annon tai hidastaa Numetan antonopeutta.
- Vakava hypermagnesemia on harvinainen, mutta se voi aiheuttaa kliinisiä haittavaikutuksia. Lääkärit tarkkailevat Numeta G16%E -valmistetta saavia vastasyntyneitä ja lapsia hypermagnesemian oireiden varalta. Oireita ovat heikotus, pahoinvointi ja oksentelu, hengitysvaikeudet, hypotensio (epänormaalin matala verenpaine) ja rytmihäiriöt (epäsäännöllinen syke).
- Jos vanhemmilla on kysyttävää tai huolenaiheita, he voivat ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin tai muuhun terveydenhuollon ammattilaiseen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Numeta G13%E:

- Koska vastasyntyneiden keskosten hypermagnesemiasta on tehty useita ilmoituksia, Numeta G13%E -ravintovalmisteen myyntilupa on peruutettu siihen saakka, kunnes uudelleenformuloitu valmiste on saatavana. Kun Numeta G13%E -ravintovalmisteen myyntilupa on peruutettuna, terveydenhuollon ammattilaiset voivat käyttää vaihtoehtoisia ravintovalmisteita, kuten hyväksytyjä vakiovalmisteita tai potilaskohtaisesti valmistettuja liuoksia.

Numeta G16%E:

- Täysiaikaisille vastasyntyneille ja alle kaksivuotiaille lapsille tarkoitetun Numeta G16%E -ravintovalmisteen hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen. Terveysthuollon ammattilaisten on kuitenkin oltava tietoisia mahdollisesta hypermagnesemian riskistä. Riski on suurentunut, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt ja jos vastasyntyneen äiti on saanut magnesiumlisää ennen synnytystä.
- Kun Numeta G16%E -valmistetta annetaan, lääkärin on seurattava magnesiumin pitoisuutta seerumissa sekä muita elektrolyyttipitoisuuksia lähtötilanteessa ja soveltuvin väliajoin sen jälkeen. Tämä on tehtävä tavanomaisen kliinisen käytännön ja potilaskohtaisten kliinisten tarpeiden mukaisesti.
- Lääkärin on myös tarkkailtava potilaita hypermagnesemian oireiden varalta. Oireita ovat esimerkiksi pahoinvointi, oksentelu, punastuminen, yleinen heikkous, hengitysvajaus, hypotensio ja rytmihäiriöt. Kliiniset oireet saattavat olla tunnistettavissa vain, jos hypermagnesemia on vakava.
- Jos hypermagnesemiaa ilmenee, Numeta G16%E -valmisteen anto on lopetettava tai infuusionopeutta vähennettävä ja vaihtoehtoisia nesteitä, ravintoa ja elektrolyyttejä on määrättävä kliinisen tarpeen mukaan.

Lisätietoa EU:n laajuisesta turvallisuusarvioinnista:

- Numetaa markkinoiva yhtiö sai tietoonsa 14 ilmoitusta hypermagnesemiatapauksista Numeta G13%E -valmisteen käytön yhteydessä. Magnesiumpitoisuudet olivat yleensä 1,025–1,5 mmol/l, eikä missään tapauksessa ilmoitettu kliinisistä oireista.
- Sopivasta parenteraalisesta magnesiumin saannista vastasyntyneillä keskosilla ei ole varmuutta. Yleisesti hyväksytyissä ohjeissa^{1,2} suositellaan kuitenkin parenteraalisen magnesiumin saanniksi 0,15–0,25 mmol/kg/vrk. Kun Numeta G13%E -valmistetta käytetään hyväksytyllä tavalla, vastasyntyneiden keskosten saama magnesiumin enimmäismäärä on 0,55 mmol/kg/vrk, mikä ylittää suositellun saannin.
- Yhtiö sai tietoonsa yhden hypermagnesemiatapauksen, joka liittyi Numeta G16%E -valmisteen käyttöön. Tapaus ei kuitenkaan ole selkeä, sillä potilaalle oli saatettu antaa ylimääristä magnesiumia.
- Kun Numeta G16%E -valmistetta käytetään tuotetietojen mukaisesti, täysiaikaisten vastasyntyneiden magnesiumin enimmäissaanti on 0,3 mmol/kg/vrk. Vaikka tämä arvo onkin kirjallisuudessa annettujen suositusten mukainen, se on silti hieman suurempi kuin joissakin hyväksytyissä ohjeissa^{1,2,3} annettu (0,15–0,25 mmol/kg/vrk ja 0,2 mmol/kg/vrk täysiaikaisille vastasyntyneille ja enintään vuoden ikäisille lapsille, 0,15–0,25 mmol/kg/vrk ja 0,1 mmol/kg/vrk 1–2-vuotiaille lapsille).

Viitteet:

1. Canada T, Crill C, Guenter P. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Handbook. Silver Spring, Maryland: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2009; 167
2. Mirtallo et al. Safe Practices for Parenteral Nutrition JPEN 2004; 28: S 39–S 70
3. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN),

and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatric Gastroenterology Nutrition 2005; 41:S1–S87.

Lisätietoa lääkkeestä

Numeta G13%E ja Numeta G16%E (glukoosia, rasvoja, aminohappoja ja elektrolyyttejä) ovat parenteraalisia ravintovalmisteita. Parenteraalinen ravinnonanto tarkoittaa ravintoaineiden ja nesteiden antamista laskimonsisäisesti potilaille, joille ei voida antaa ravintoa suun kautta tai enteralisesti (ruokintaletkulla). Parenteraalinen ravinnonanto on tarpeen vastasyntyneille keskosille ja joillekin täysiaikaisina syntyneille vauvoille, jotta voitaisiin ehkäistä sellaisia komplikaatioita kuin kasvun hidastumista ja hengityskomplikaatioita ja edistää aivojen normaalia kehittymistä.

Numeta G13%E- ja Numeta G16%E -valmiste hyväksyttiin vuonna 2011 kansallisella menettelyllä seuraavissa jäsenvaltioissa: Itävalta, Belgia, Tšekki, Tanska, Suomi, Ranska, Saksa, Kreikka, Irlanti, Italia, Luxemburg, Malta, Alankomaat, Norja, Puola, Portugali, Espanja, Ruotsi ja Yhdistynyt kuningaskunta.

Lisätietoa menettelystä

Numeta G13%E- ja Numeta G16%E -valmisteiden arviointi aloitettiin 13. kesäkuuta 2013 Ruotsin pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 107 artiklan i kohdan mukaisesti (kiireellinen unionin menettely).

Arvioinnista vastasi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC). Koska arviointi koskee ainoastaan kansallisesti hyväksyttyjä lääkevalmisteita, PRAC:n suositukset toimitettiin keskinäisen tunnustamisen ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh), joka antoi lopullisen lausunnon. CMDh on EU:n jäsenvaltioita edustava lääkevalvontaelin.

Koska CMDh:n lausunto hyväksyttiin yksimielisesti, se tulee heti voimaan jäsenvaltioissa, joissa kyseisillä valmisteilla on myyntilupa.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puh. +44 (0)20 7418 8427

Sähköposti: press@ema.europa.eu