

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy tych wniosków

Wnioski naukowe i podstawy tych wniosków

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 5 września 2013 r. dotyczącego produktów leczniczych Numeta G13%E oraz Numeta G16%E CMDh zgadza się z całością wniosków naukowych PRAC oraz z podstawami tych wniosków, co opisano poniżej:

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC dotyczącej produktów leczniczych Numeta G13 % E oraz Numeta G16 % E

Produkty lecznicze Numeta G13%E oraz Numeta G16%E są produkowanymi na skalę przemysłową, poddawanych sterylizacji cieplnej roztworami przeznaczonymi do żywienia pozajelitowego (zawierającymi glukozę, lipidy, aminokwasy i elektrolity). Produkt leczniczy Numeta G13%E został opracowany specjalnie dla noworodków urodzonych przedwcześnie, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane. Produkt leczniczy Numeta G16%E jest wskazany do żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane. Produkty lecznicze Numeta zostały zarejestrowane w 18 krajach europejskich w drodze procedury zdecentralizowanej (DCP).

Żywienie pozajelitowe (ang. parenteral nutrition, PN) polega na dożylnym podawaniu makro- i mikroskładników odżywczych, elektrolitów oraz płynów w celu zapewnienia wsparcia żywieniowego pacjentom, którzy nie mogą przyjmować pokarmu drogą doustną lub dojelitową. Podawanie roztworów do żywienia pozajelitowego odbywa się za pośrednictwem obwodowego lub centralnego cewnika żylnego. W pewnych sytuacjach żywienie pozajelitowe jest niezbędne. Dostępne są różne metody przygotowywania i podawania preparatów.

Pierwszy wniosek dla produktów leczniczych Numeta G13%E oraz Numeta G16%E poparto wynikami prospektywnego, wieloośrodkowego, nieporównawczego badania otwartego fazy 3. (Ped3CB/P01/06/MuB). Głównym celem tego badania było uzyskanie informacji dotyczących bezpieczeństwa działania asortymentu produktów Numeta podczas ich praktycznego stosowania w celach leczniczych, pochodzących z każdego dnia trwającego 5 dni badania, a także z opcjonalnego okresu leczenia u noworodków urodzonych przedwcześnie. Wszystkie produkty Numeta uznano za dopuszczalne do stosowania przez personel pediatryczny pod względem pracy z preparatem, łatwości stosowania oraz czasu od momentu przepisania do wykonania infuzji. W odniesieniu do pomiarów skuteczności działania stwierdzono, że różne postaci produktu leczniczego Numeta były w stanie umożliwić utrzymanie lub zwiększenie masy ciała.

Obawy dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów Numeta, które przedstawiono w pierwszym wniosku oraz w planie zarządzania ryzykiem, obejmują błędy w podawaniu leku, stosowanie produktów Numeta u pacjentów z nadwrażliwością na jeden ze składników produktu, stosowanie produktów Numeta u pacjentów z ciężką chorobą metaboliczną, zakażeniem odcewnikowym i posocznica, zespołem ponownego odżywienia, stosowanie produktów Numeta u pacjentów z upośledzeniem czynności pewnych narządów, wynaczynieniem oraz zakrzepowym zapaleniem żył podczas obwodowego podawania produktu leczniczego. Zagrożenia te uznaje się za ogólne powikłania wynikające z podawania pozajelitowego, co przedstawiono w łącznym dokumencie Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) oraz Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ESPEN) dotyczącym żywienia pozajelitowego u dzieci.

Na podstawie zgłoszonych przez podmiot odpowiedzialny przypadków hipermagnezemu u noworodków urodzonych przedwcześnie zidentyfikowano nowe zagrożenie związane z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Numeta G13%E. W celu uniknięcia jakiegokolwiek potencjalnego uszczerbku na zdrowiu noworodków urodzonych przedwcześnie podmiot odpowiedzialny podjął decyzję o wycofaniu tego produktu leczniczego z rynku.

Mając na uwadze niejasności dotyczące odpowiednich stężeń magnezu w produkcie leczniczym Numeta G13%E oraz ich klinicznych konsekwencji, a także niejasności dotyczące dostępu do odpowiednich leków zastępczych w krajach członkowskich UE, właściwy organ narodowy Szwecji powiadomił Europejską Agencję Leków (EMA), zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE, o pilnej potrzebie przeprowadzenia oceny oraz zwrócenia się do PRAC o wydanie zalecenia dotyczącego stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G13%.

Mimo iż nie zgłoszono żadnych przypadków dotyczących produktu leczniczego Numeta G16%E, podczas posiedzenia, które odbyło się w czerwcu 2013 r., PRAC podjął decyzję o włączeniu również i tego produktu w zakres procedury arbitrażowej przez wzgląd na zawartość magnezu w tym leku oraz jego stosowanie u noworodków i niemowląt/dzieci do 2. roku życia, które mogą być narażone na wystąpienie hipermagnezemii.

Zgodnie z art. 6 ust. 1 lit. d) rozporządzenia (WE) nr 1901/2006 ze zmianami zasięgnięto opinii Komitetu Pediatrycznego (PDCO) w odniesieniu do tej oceny.

Bezpieczeństwo kliniczne stosowania

Podmiot odpowiedzialny zidentyfikował w ogólnodostępnej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania 14 zgłoszeń hipermagnezemii lub podwyższonego stężenia magnezu we krwi związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G13%E oraz 1 przypadek związany ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G16%.

Zgłoszone stężenia magnezu wynosiły przeważnie od 1,025 mmol/l do >1,5 mmol/l, przy czym w 9 spośród 14 przypadków przekraczały wartość 1,2 mmol/l, natomiast w jednym przypadku — wartość 1,5 mmol/l.

Nie zgłoszono żadnych objawów klinicznych hipermagnezemii związanych ze stosowaniem produktów leczniczych Numeta G13%E lub Numeta G16%E.

Magnez jest ważnym elektrolitem, w szczególności u noworodków urodzonych przedwcześnie. Pełni on kilka istotnych funkcji w organizmie człowieka; jest kofaktorem enzymów biorących udział w syntezie DNA i białek, fosforylacji oksydacyjnej, aktywacji enzymów i regulacji wydzielania parathormonu (Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils i wsp., 1999). Magnez odgrywa również ważną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności nerwów i mięśni, pobudliwości serca, przewodzeniu nerwowo-mięśniowym, kurczliwości mięśni, napięciu naczynio-ruchowym oraz w zrównoważonej odpowiedzi układu odpornościowego (Brandao i wsp., 2013).

Wykazano, że magnez podawany matkom przed porodem poprawia wyniki badań neurologicznych u niemowląt urodzonych przedwcześnie (Doyle i wsp., 2010), i uważa się, że wykazuje on działanie neuroprotektoryjne również w innych okolicznościach.

W badaniach dotyczących stężenia magnezu u niemowląt urodzonych przedwcześnie wykazano wyższe stężenia tego elektrolitu w porównaniu z bardziej dojrzałymi noworodkami, co wskazuje na fakt, że poziom magnezu w osoczu krwi może być odwrotnie proporcjonalny do dojrzałości somatycznej (Ariceta i wsp., 1995; Tsang i wsp., 1970). Podsumowując, w większości badań dotyczących stężeń magnezu w surowicy krwi noworodków urodzonych przedwcześnie, noworodków oraz dzieci urodzonych w terminie stężenia te były niższe niż 1 mmol/l.

Chociaż u większości pacjentów hipermagnezemia przebiega bez ostrych objawów, może ona prowadzić do rozwoju osteoporozy i wiąże się ze zwiększoną częstością występowania stanów zapalnych oraz zespołu metabolicznego. Ciężka hipermagnezemia występuje rzadko, jednak może wywoływać napady padaczkowe, senność, migotanie komór serca, hipokaliemię oraz hipokalcemię (Whang i wsp., 1994). W związku z tym konieczne jest, aby roztwór do żywienia noworodków urodzonych przedwcześnie zawierał magnez jako pojedynczy elektrolit, jednak jego ilość powinna być zbilansowana w celu uzyskania odpowiednich stężeń.

Hipermagnezemia jest poważnym stanem klinicznym, który może prowadzić do ogólnego osłabienia, niewydolności oddechowej, niedociśnienia i zaburzeń rytmu serca (zwłaszcza w przypadku braku innego wyjaśnienia stanu klinicznego niemowlęcia/dziecka). Hipermagnezemia może również wywoływać objawy nieswoiste, takie jak nudności, wymioty i rumienienie się. Należy zauważyć, że zidentyfikowanie objawów klinicznych może być niemożliwe, chyba że przebieg hipermagnezemii jest ciężki.

Wczesne rozpoznanie i leczenie hipermagnezemii może zapobiec wystąpieniu zdarzeń zagrażających życiu lub je zminimalizować, jednak zdecydowana większość przypadków łagodnej hipermagnezemii może pozostać niezauważona, ponieważ pomiar stężenia magnezu we krwi nie jest elementem rutynowej praktyki klinicznej.

Ponieważ głównym narządem regulującym homeostazę magnezu są nerki, upośledzenie ich czynności stanowi najczęstszą przyczynę hipermagnezemii u dzieci (*Ali i wsp.*, 2003). Hipermagnezemię u noworodków może również wywoływać zwiększone obciążenie magnezem, np. po podaniu matce siarczanu magnezu w przypadkach stanu przedrzucawkowego, w konsekwencji stosowania magnezu w leczeniu noworodków lub w przypadku zmniejszonego wydalania magnezu przez nerki wynikającego z wcześniactwa i asfiksji (*zamartwicy*) (*Hyun i wsp.*, 2011).

Produkt leczniczy Numeta G13%E

Produkt leczniczy Numeta G13%E jest wskazany do żywienia pozajelitowego u noworodków urodzonych przedwcześnie, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane.

Zawartość magnezu w produkcie leczniczym Numeta G13%E wynosi 0,43 mmol/100 ml. Aby otrzymać w trzecim dniu życia 4 g aminokwasów/kg mc./dobę noworodek urodzony przedwcześnie otrzymałby 127,7 ml magnezu/kg mc./dobę lub 0,55 mmol magnezu/kg mc./dobę. Takie spożycie magnezu wraz z podawanym produktem leczniczym Numeta G13%E wydaje się przekraczać ilość zgodną z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ASPEN) oraz wytycznymi ESPGHAN/ESPEN dotyczącymi noworodków urodzonych przedwcześnie (odpowiednio 0,15–0,25 mmol/kg mc./dobę oraz 0,13–0,25 mmol/kg mc./dobę).

Biorąc pod uwagę liczbę zgłoszonych przypadków hipermagnezemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G13%, narażenie grupy pacjentów, trudności w rozpoznaniu objawów klinicznych hipermagnezemii w tej grupie pacjentów oraz zawartość magnezu w produkcie leczniczym Numeta G13%E w kontekście właściwych zaleceń dotyczących spożycia magnezu zawartych w wytycznych oraz w piśmiennictwie, podmiot odpowiedzialny uznał potrzebę zmiany składu produktu leczniczego.

Po rozważeniu wszystkich dostępnych dowodów, w tym opinii Komitetu Pediatrycznego, PRAC uznał, że zarówno złożoność kliniczna dotycząca rozpoznania objawów w tej grupie pacjentów, jak również fakt, że obniżony klirens nerkowy magnezu u noworodków prowadzi do utrzymywania się wyższego stężenia tego elektrolitu we krwi (*Mittendorf i wsp.*, 2001), zwiększają ryzyko wystąpienia hipermagnezemii.

Z tego powodu stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G13%E w jego obecnym składzie uznaje się za niekorzystny. W związku z powyższym zaleca się zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz zmianę składu produktu leczniczego, aby stężenie magnezu w tym produkcie było uzasadnione w oparciu o najnowszą wiedzę w tym zakresie.

Produkt leczniczy Numeta G16 %E

Produkt leczniczy Numeta G16%E jest wskazany do stosowania w żywieniu pozajelitowym u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do 2. roku życia, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane.

Wytyczna ESPEN/ESPGHAN zaleca niższe spożycie magnezu wynoszące 0,2 mmol/kg mc./dobę w przypadku dzieci w wieku 0–12 miesięcy oraz 0,1 mmol/kg mc./dobę w przypadku dzieci w wieku 1–13 lat.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Numeta G16%E wynosząca 96,2 ml/kg mc./dobę dostarcza 0,3 mmol magnezu/kg mc./dobę, co przekracza zalecane stężenia. W rezultacie istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia hipermagnezemii, zwłaszcza u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek.

Do tej pory zgłoszono tylko jeden przypadek hipermagnezemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G16%E (stężenie magnezu 1,14 mmol/l), jednak jego analiza była utrudniona, gdyż oprócz produktu Numeta G16% E dodatkowo podawano magnez oraz nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych. Ponadto przytoczone przez Komitet Pediatryczny dane z ostatnich badań sugerują, że zakresy wartości referencyjnych dla stężenia magnezu u dzieci mogą być wyższe niż do tej pory sądzono (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Podsumowując, nie istnieje żadne jednoznaczne zgłoszenie dotyczące wystąpienia hipermagnezemii w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G16%E, brak jest dowodów wskazujących na szkodliwość działania tego leku u pacjentów, natomiast istnieją wątpliwości odnośnie do zakresów wartości referencyjnych dla stężenia magnezu u dzieci, które mogą być wyższe niż sądzono.

Dodatkowo PRAC wziął pod uwagę różnice pomiędzy wskazaną grupą pacjentów otrzymującą produkt leczniczy Numeta G16%E a grupą otrzymującą lek Numeta G13%E, a także fakt, że u noworodków urodzonych w terminie i dzieci do drugiego roku życia nerki są bardziej rozwinięte. Mimo niedojrzałości kłębuszków nerkowych utrzymującej się przez kilka pierwszych miesięcy życia po urodzeniu oraz ograniczonej zdolności przystosowawczej niedojrzałej nerki w przypadku podawania nadmiaru elektrolitów monitorowanie stężeń magnezu w surowicy krwi powinno zminimalizować potencjalne ryzyko, przy czym pierwsze oznaczenie stężenia należy wykonać na początku leczenia, a częstość wykonywania oznaczeń kontrolnych zależy od okoliczności klinicznych oraz rutynowej praktyki klinicznej. Informację o produkcie leczniczym należy zaktualizować w celu poinformowania personelu medycznego o potencjalnym ryzyku wystąpienia hipermagnezemii oraz zapewnienia wskazówek dotyczących monitorowania, zwłaszcza w przypadku bardziej narażonych podgrup pacjentów.

W poprawionym planie zarządzania ryzykiem (RMP) należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hipermagnezemii oraz wszystkie działania uznane za niezbędne w celu zminimalizowania tego ryzyka (tj. uzgodnione, dodatkowe działania związane z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii, takie jak rozesłanie pisma do personelu medycznego (DHPC) oraz wprowadzenie zmian do informacji o produkcie), a także propozycje oceny skuteczności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Uznaje się także, że oprócz tych działań podmiot odpowiedzialny powinien przeprowadzić, w ramach rutynowej praktyki klinicznej, prospektywne nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu w celu dalszej oceny stężeń magnezu u noworodków urodzonych w terminie oraz u dzieci do drugiego roku życia leczonych produktem leczniczym Numeta G16%E.

¹ Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals, http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, dostęp uzyskano w dniu 29.08.2013 r.

Na podstawie obecnie dostępnych informacji uznaje się, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ostrzeżeń, dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz dodatkowych, ustalonych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Wnioski ogólne i warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Produkt leczniczy Numeta G13 %E

Po uwzględnieniu ogółu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie, danych przedłożonych przez zainteresowane strony oraz opinii Komitetu Pediatrycznego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G13%E w żywieniu pozajelitowym noworodków urodzonych przedwcześnie, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane, nie jest już uznawany za korzystny.

W związku z tym PRAC zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Numeta G13%E.

W celu zniesienia zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny powinien wprowadzić odpowiednie zmiany do składu produktu, aby stężenie magnezu w tym produkcie było uzasadnione w oparciu o najnowszą wiedzę w tym zakresie.

Produkt leczniczy Numeta G16 %E

Po uwzględnieniu ogółu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny na piśmie, danych przedłożonych przez zainteresowane strony oraz opinii Komitetu Pediatrycznego PRAC zalecił, aby:

- a. podmioty odpowiedzialne sfinansowały badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu wraz z oceną następczą wyników tego badania,
- b. podmioty odpowiedzialne wprowadziły działania służące zminimalizowaniu ryzyka,
- c. treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu została zmieniona.

PRAC uznał, że potrzebne jest rozesłanie pisma do personelu medycznego (DHPC), którego celem jest poinformowanie o wynikach niniejszej oceny.

PRAC zalecił również, aby podmiot odpowiedzialny przedłożył poprawiony plan zarządzania ryzykiem uwzględniający propozycję oceny skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka w ciągu 3 miesięcy od zakończenia procedury. Należy przeprowadzić, w ramach rutynowej praktyki klinicznej, prospektywne nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu w celu dalszej oceny stężeń magnezu u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia leczonych produktem leczniczym Numeta G16%E. Podmiot odpowiedzialny powinien uwzględnić protokół wyżej wymienionego badania w poprawionym planie zarządzania ryzykiem.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E w żywieniu pozajelitowym u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane, jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ostrzeżeń, dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz uzgodnionych, dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Podstawy do zalecenia PRAC

Produkt leczniczy Numeta G13 %E

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktu leczniczego Numeta G13%E;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu, dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Numeta G13%E, w szczególności w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hipermagnezemii, a także danych przedłożonych przez zainteresowane strony oraz opinii Komitetu Pediatrycznego;
- PRAC uwzględnił rolę magnezu w rozwoju noworodków urodzonych przedwcześnie i dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia hipermagnezemii w tej grupie pacjentów, dostępnych wytycznych klinicznych dotyczących pozajelitowego przyjmowania magnezu u noworodków urodzonych przedwcześnie, jak również ocenił zawartość magnezu w obecnym składzie produktu leczniczego Numeta G13%E;
- PRAC stwierdził, że podawanie produktu leczniczego Numeta G13%E noworodkom urodzonym przedwcześnie wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipermagnezemii.

Ze względów bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hipermagnezemii we wskazanej, narażonej grupie pacjentów (noworodków urodzonych przedwcześnie) wynikającego z zawartości magnezu w obecnym składzie produktu Numeta G13%E oraz wzięwszy pod uwagę zgłoszone przypadki, jak również dostępne dane pochodzące z piśmiennictwa i wytycznych, PRAC stwierdził, że zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G13%E w żywieniu pozajelitowym u noworodków urodzonych przedwcześnie, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane, nie jest już uznawany za korzystny.

W związku z tym, zgodnie z postanowieniami art. 107j ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE PRAC zaleca zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Numeta G13%E.

Aby zawieszenie zostało zniesione, w gestii właściwych organów narodowych państw członkowskich leży dopilnowanie, by podmiot odpowiedzialny spełnił następujące warunki:

Podmiot odpowiedzialny powinien wprowadzić odpowiednie zmiany do składu produktu, aby stężenie magnezu w tym produkcie było uzasadnione w oparciu o najnowszą wiedzę w tym zakresie (patrz aneks III — Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu).

Produkt leczniczy Numeta G16 %

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktu leczniczego Numeta G16%E;
- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Numeta G13%E, zwłaszcza w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hipermagnezemii, a także danych przedłożonych przez zainteresowane strony oraz opinii Komitetu Pediatrycznego;

- PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących ryzyka wystąpienia hipermagnezemii u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia;
- PRAC wziął pod uwagę rolę magnezu w rozwoju noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia, wszystkie dostępne wytyczne zawierające zalecenia dotyczące żywienia pozajelitowego u noworodków i dzieci do drugiego roku życia, jak również zawartość magnezu w obecnym składzie produktu leczniczego Numeta G16%E;
- PRAC przyjął stanowisko, iż podawanie produktu leczniczego Numeta G16%E noworodkom urodzonym w terminie oraz dzieciom do drugiego roku życia, a zwłaszcza pacjentom z upośledzeniem czynności nerek oraz noworodkom matek otrzymujących suplementację magnezem przed porodem, wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipermagnezemii;
- Na podstawie dostępnych obecnie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E w żywieniu pozajelitowym noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do 2. roku życia, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane, PRAC stwierdził, że aby utrzymać korzystny stosunek korzyści do ryzyka stosowania tego leku w informacji o produkcie należy uwzględnić dodatkowe ostrzeżenia dotyczące ryzyka wystąpienia hipermagnezemii;
- Dodatkowo należy monitorować stężenie magnezu we krwi od początku leczenia oraz w jego trakcie, z zachowaniem odpowiednich odstępów czasu, zgodnie z rutynową praktyką kliniczną oraz potrzebami danego pacjenta. Jest to szczególnie ważne w przypadku pacjentów, którzy są bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia hipermagnezemii, w tym pacjentów z upośledzeniem czynności nerek, pacjentów przyjmujących inne leki narażające ich na wystąpienie hipermagnezemii lub pacjentów przyjmujących magnez pochodzący z innych źródeł, w tym noworodków, których matki przyjmowały magnez w okresie przedporodowym. W przypadku zwiększonych stężeń magnezu w surowicy krwi należy przerwać infuzję produktu Numeta G16%E lub zwolnić tempo podawania infuzji w sposób uznany za odpowiedni i bezpieczny z klinicznego punktu widzenia.
- PRAC stwierdził też, że potrzebne jest wprowadzenie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak przekazanie informacji dla personelu medycznego. Uzgodniono konieczność rozesłania pisma do personelu medycznego wraz terminarzem jego dystrybucji;
- PRAC stwierdził również, że należy przeprowadzić, w ramach rutynowej praktyki klinicznej, prospektywne nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu w celu dalszej oceny stężeń magnezu u noworodków urodzonych w terminie oraz u dzieci do drugiego roku życia leczonych produktem leczniczym Numeta G16%E.

W rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E w żywieniu pozajelitowym u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia, w przypadku których żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub przeciwwskazane, jest w dalszym ciągu korzystny pod warunkiem wprowadzenia ostrzeżeń, dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz uzgodnionych, dodatkowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Zgodnie z art. 107j ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE PRAC w drodze konsensusu zalecił, aby:

- a. podmioty odpowiedzialne sfinansowały badanie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu po wprowadzeniu do obrotu wraz z oceną następczą wyników tego badania (patrz aneks V — Warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu);
- b. podmioty odpowiedzialne wprowadziły działania służące zminimalizowaniu ryzyka;

c. treść pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Numeta G16%E została zmieniona (zgodnie ze zmianami w informacji o produkcie zawartymi w aneksie IV).

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 5 września 2013 r. zgodnie z art.107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh podjął decyzję o zawieszeniu pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Numeta G13%E. Warunki zniesienia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Numeta G13%E przedstawiono w aneksie III. W celu ułatwienia wprowadzania postanowienia w życie na poziomie krajowym CMDh uznał, że potrzebne jest jaśniejsze opisanie nadzoru nad odpowiednią procedurą dotyczącą spełnienia warunku zniesienia zawieszenia pozwolenia dla produktu leczniczego Numeta G13%E, w związku z czym do aneksu III dodano następujące informacje:

„Podmiot odpowiedzialny powinien działać w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim w celu uzgodnienia odpowiedniej procedury służącej spełnieniu tego warunku zniesienia zawieszenia”.

CMDh podjął decyzję o zmianie warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego Numeta G16%E, którego odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie IV, pod warunkiem spełnienia warunków przedstawionych w aneksie V.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie VI.