

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para as conclusões

Conclusões científicas e fundamentos para as conclusões

O CMDh, tendo avaliado a recomendação do PRAC datada de 5 de setembro de 2013 relativa ao Numeta G13%E e Numeta G16%E, concorda com as conclusões científicas gerais e fundamentos do PRAC para as conclusões referidas nas mesmas, conforme indicado abaixo:

Resumo da avaliação científica de Numeta G13%E e Numeta G16%E pelo PRAC

O Numeta G13%E e o Numeta G16%E são soluções de nutrição parentérica (glicose, lípidos, aminoácidos e eletrólitos) de fabrico industrial e esterilização térmica. O Numeta G13%E é concebido especificamente para lactentes recém-nascidos pré-termo nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada. O Numeta G16%E está indicado para a nutrição parentérica em lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada. O Numeta foi registado por meio do procedimento descentralizado (PDC) na Europa em 18 países.

A nutrição parentérica (NP) consiste na administração intravenosa de macronutrientes, eletrólitos, micronutrientes e líquidos para o fornecimento de suporte nutricional em doentes que não podem ser alimentados por nutrição oral ou entérica. As soluções de NP são fornecidas através de um cateter venoso periférico ou central. A nutrição parentérica é fundamental em determinadas situações, sendo que estão disponíveis diversos métodos para preparação e administração.

O pedido inicial relativo ao Numeta G13%E e ao Numeta G16%E foi suportado por um estudo multicêntrico, não comparativo e sem ocultação de fase III (Ped3CB/P01/06/MuB). Este estudo teve por objetivo principal fornecer informações diárias sobre a segurança da utilização da gama de medicamentos Numeta no quadro de uma utilização terapêutica prática durante os 5 dias do estudo e durante um período de tratamento opcional em lactentes recém-nascidos pré-termo. Globalmente, considerou-se que o Numeta é aceitável, segundo a opinião do pessoal clínico pediátrico, em termos de manuseamento, facilidade de utilização e período de tempo desde a prescrição até à perfusão. Em termos de avaliação da eficácia, as diferentes formulações de Numeta permitiram manter ou aumentar o peso corporal.

As preocupações de segurança dos medicamentos Numeta descritas no pedido inicial e no plano de gestão dos riscos incluem erros de administração do medicamento, utilização do Numeta em doentes com hipersensibilidade a um dos componentes, utilização do Numeta em doentes com doença metabólica grave, infeção e sépsis relacionadas com o cateter, síndrome de realimentação, utilização do Numeta em doentes com compromisso e extravasamento orgânicos e tromboflebite quando administrado por via periférica. Estes riscos são considerados complicações do uso da NP em geral, conforme indicado no artigo apenso relativo à NP pediátrica elaborado pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas (ESPGHAN) e pela Sociedade Europeia para a Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN).

Identificou-se uma nova preocupação de segurança com o Numeta G13%E com base no relatório do titular da Autorização de Introdução no Mercado (titular da AIM) dando conta de notificações de casos de hipermagnesemia em recém-nascidos pré-termo. Para prevenir a ocorrência de efeitos potencialmente prejudiciais em lactentes prematuros, o titular da AIM decidiu proceder à recolha do medicamento do mercado.

Considerando as incertezas relacionadas com a adequação dos níveis de magnésio no Numeta G13%E e as consequências clínicas deste fenómeno, aliadas a incertezas relacionadas com a disponibilidade de alternativas adequadas nos diferentes Estados-Membros da UE, as autoridades competentes da Suécia notificaram a EMA, nos termos do artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE, da urgência de proceder a uma revisão e solicitar ao PRAC uma recomendação relativa à relação benefício-risco do Numeta G13%.

Embora não tenham sido recebidas notificações para o Numeta G16%E, o PRAC decidiu, na sua reunião de junho de 2013, que este medicamento seria também incluído no âmbito do procedimento de consulta, em virtude do seu teor em magnésio e da sua utilização em recém-nascidos e lactentes/crianças pequenas até aos 2 anos de idade, que podem também apresentar risco de desenvolvimento de hipermagnesemia.

Nos termos da alínea d) do n.º 1 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, com a última redação que lhe foi dada, solicitou-se o parecer do PDCO quanto ao Numeta no contexto desta revisão.

Segurança clínica

O titular da AIM identificou 14 notificações de casos de hipermagnesemia ou magnésio aumentado associados ao Numeta G13%E na sua base de dados de segurança global e 1 caso associado ao Numeta G16%.

Os níveis de magnésio notificados nestes casos variaram essencialmente entre 1,025 mmol/l e > 1,5 mmol/l, com níveis superiores a 1,2 mmol/l notificados em 9 de um total de 14 casos, enquanto um caso foi notificado como > 1,5 mmol/l.

Não foram notificados sintomas clínicos relacionados com a hipermagnesemia com a utilização do Numeta G13%E ou Numeta G16%E.

O magnésio é um eletrólito importante, sobretudo nos lactentes pré-termo. O magnésio desempenha diversas funções importantes no corpo humano. É um cofator para a síntese do ADN e das proteínas, a fosforilação oxidativa, a atividade enzimática e a regulação da secreção da hormona paratiroide (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999*). O magnésio desempenha ainda um papel essencial na manutenção da função nervosa e muscular normal, excitabilidade cardíaca, a condução neuromuscular, contração muscular, tônus vasomotor e para uma resposta imunitária equilibrada (*Brandao et al, 2013*).

Demonstrou-se que o magnésio melhora o resultado neurológico nos bebés prematuros quando administrado no período pré-natal à mãe (*Doyle et al, 2010*) e pensa-se que tem também efeitos neuroprotetores também noutras circunstâncias.

Estudos que investigam os níveis de magnésio em lactentes pré-termo notificaram níveis mais elevados de magnésio, em comparação com lactentes recém-nascidos mais maduros, o que indica que o magnésio plasmático pode estar inversamente relacionado com a maturidade somática (*Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970*). Globalmente, a maioria dos estudos que notificaram níveis medidos de magnésio sérico em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e crianças notificaram níveis inferiores a 1 mmol/l.

A maioria dos doentes com hipomagnesemia não apresenta quaisquer sintomas agudos, mas este estado pode, ainda assim, causar osteoporose e está correlacionado com o aumento da inflamação e síndrome metabólica. A hipomagnesemia grave é pouco frequente, mas pode causar convulsões, sonolência, desfibrilação ventricular cardíaca, hipocalcemia e hipocalcemia (*Whang et al, 1994*). Assim, estabelece-se que uma solução de nutrição para lactentes recém-nascidos pré-termo deve conter magnésio como um eletrólito, mas numa quantidade que deve ser equilibrada para resultar em níveis adequados.

A hipermagnesemia é um estado clínico grave que pode causar fraqueza generalizada, insuficiência respiratória, hipotensão, arritmias (sobretudo se não explicadas por qualquer outro motivo relacionado com o estado clínico do lactente/criança). A hipermagnesemia pode também causar sintomas não específicos, tais como náuseas, vômitos e ruborização. É necessário ter em conta que os sinais clínicos poderão não ser identificáveis, exceto se a hipermagnesemia for grave.

A despistagem e o tratamento precoces da hipermagnesemia podem prevenir ou minimizar eventos potencialmente fatais, ainda que a vasta maioria dos doentes com hipermagnesemia ligeira possa não ser detetada, pois a medição dos níveis de magnésio não se realiza numa base de rotina na prática clínica.

Os rins são o principal órgão regulador da homeostasia do magnésio, e a função renal comprometida é a causa mais frequente de hipermagnesemia em crianças (Ali *et al*, 2003). A hipermagnesemia neonatal pode também ser causada por um aumento da carga de magnésio, como sucede com a administração materna de sulfato de magnésio para evitar a pré-eclampsia, a terapêutica de magnésio do recém-nascido ou a diminuição da excreção renal do magnésio devido a prematuridade e asfixia (Hyun *et al*, 2011).

Numeta G13%E

O Numeta G13%E está indicado para a NP em lactentes recém-nascidos pré-termo nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada.

O teor em magnésio do Numeta G13%E corresponde a 0,43 mmol/100 ml. Para receber no terceiro dia 4 g de aminoácidos/kg/d, o lactente pré-termo deve receber 127,7 ml/kg/d ou 0,55 mmol/kg/d de magnésio. Esta ingestão de magnésio com o Numeta G13%E parece ser mais elevada do que a recomendação da ASPEN (*American Society of Parenteral and Enteral Nutrition*) e as normas orientadoras das ESPGHAN/ESPEN para os recém-nascidos pré-termo (0,15 a 0,25 mmol/kg/d e 0,13 a 0,25 mmol/kg/d, respetivamente).

Considerando o número de casos de hipermagnesemia notificados com o Numeta G13%, a vulnerabilidade da população de doentes, as dificuldades em reconhecer os sintomas clínicos da hipermagnesemia nesta população de doentes e o teor em magnésio no Numeta G13%E no contexto de recomendações relevantes para a ingestão de magnésio nas normas orientadoras e na literatura, o titular da AIM identificou a necessidade de reformulação do medicamento.

O PRAC, considerando todas as evidências disponíveis, incluindo o parecer do PDCO, concluiu que o risco de hipermagnesemia aumenta devido tanto à complexidade clínica de identificação dos sintomas nesta população de doentes, como ao facto de a depuração renal do magnésio ser reduzida nos recém-nascidos, o que gera um potencial para a persistência de níveis de magnésio aumentados (Mittendorf *et al*, 2001).

Por conseguinte, a relação benefício-risco do Numeta G13%E, conforme atualmente formulado, é considerada não favorável. Por conseguinte, recomenda-se a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado e a reformulação do medicamento com um nível de magnésio que se justifique, com base nos conhecimentos mais recentes neste campo.

Numeta G16%E

O Numeta G16%E está indicado para a NP em lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada.

A norma orientadora das sociedades ESPEN/ESPGHAN recomenda uma ingestão inferior de magnésio de 0,2 mmol/kg/d no caso dos lactentes dos 0 aos 12 meses de idade, e de 0,1 mmol/kg/d no caso das crianças com idades compreendidas entre um e 13 anos.

Na dose máxima de 96,2 ml/kg/d, o Numeta G16%E fornece 0,3 mmol/kg/d de magnésio, valor acima dos níveis recomendados. Por conseguinte, existe um potencial risco de hipermagnesemia, sobretudo nas crianças com função renal reduzida.

Até à data, só surgiu uma notificação de hipermagnesemia para o Numeta G16%E (nível de magnésio de 1,14 mmol/l), mas que tinha fatores de confundimento, porque o Numeta G16%E fora suplementado com a administração adicional de magnésio, não tendo sido descritos acontecimentos adversos. Adicionalmente, dados recentes fornecidos pelo PDCO sugerem que os intervalos pediátricos de referência para o magnésio podem ser mais altos do que se acreditava (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Por conseguinte, em suma, não existe qualquer notificação inequívoca de hipermagnesemia com o Numeta G16%E, nenhuma evidência de efeitos prejudiciais e existem incertezas quanto aos intervalos pediátricos de referência para o magnésio que podem ser mais altos do que se acreditava.

Adicionalmente, o PRAC tomou em linha de conta as diferenças na população indicada para o Numeta G16%E *versus* Numeta G13%E e o facto de os recém-nascidos de termo e as crianças até aos dois anos de idade terem progredido em termos de desenvolvimento nefrogénico. Embora a imaturidade glomerular persista nos primeiros meses que se seguem ao nascimento e os rins imaturos tenham uma capacidade de adaptação limitada no caso de administrações excessivas de eletrólitos, a monitorização dos níveis séricos de magnésio deve mitigar o risco potencial, com monitorização inicial no nível basal e frequência da monitorização de seguimento determinadas pelas circunstâncias clínicas e a prática clínica de rotina. A Informação do Medicamento deve ser atualizada de modo a informar os profissionais de saúde do risco potencial de hipermagnesemia e a fornecer conselhos de monitorização, sobretudo para subgrupos mais vulneráveis.

O risco de hipermagnesemia e todas as medidas consideradas necessárias para mitigar esse risco (ou seja, atividades adicionais de farmacovigilância acordadas, conforme enumeradas acima, e atividades de minimização dos riscos, como uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), alterações na Informação do Medicamento) devem refletir-se num plano de gestão dos riscos (PGR) revisto, o qual deve também incluir propostas para avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos.

Além destas medidas, considera-se ainda que o titular da AIM deve realizar um estudo de segurança prospetivo, não intervencional e pós-autorização, para uma avaliação adicional dos níveis de magnésio observados nos lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade tratados com o Numeta G16%E na prática clínica de rotina.

Com base nas informações atualmente disponíveis, a relação benefício-risco do Numeta G16%E é considerada como permanecendo favorável, sujeita a advertências, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas adicionais de minimização dos riscos acordadas.

Conclusão geral e condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Numeta G13%E

Tendo considerado a globalidade dos dados apresentados por escrito pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, as apresentações da parte interessada e o parecer do PDCO, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco do Numeta G13%E enquanto nutrição parentérica em lactentes recém-nascidos pré-termo, nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada, já não é favorável.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para o Numeta G13%E.

Para o levantamento da suspensão da Autorização de Introdução no Mercado, o titular da AIM deve reformular o medicamento, de modo a incluir um nível de magnésio que se justifique, com base nos conhecimentos mais recentes na área.

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

Numeta G16%E

Tendo considerado a globalidade dos dados apresentados por escrito pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, as apresentações da parte interessada e o parecer do PDCO, o PRAC concluiu que:

- a. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem promover um estudo de segurança pós-autorização, juntamente com a avaliação de seguimento dos resultados desse estudo;
- b. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem implementar medidas de minimização dos riscos;
- c. as Autorizações de Introdução no Mercado devem ser alteradas.

O PRAC considerou ser necessária uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC) de modo a comunicar o resultado da presente revisão aos profissionais de saúde relevantes.

O PRAC recomendou ainda que o titular da AIM deve submeter um PGR revisto no prazo de 3 meses após a finalização do procedimento, incluindo propostas para avaliar a eficácia das atividades de minimização dos riscos. Deve realizar-se um estudo de segurança prospetivo, não intervencional e pós-autorização, para uma avaliação adicional dos níveis de magnésio observados nos lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade tratados com o Numeta G16%E na prática clínica de rotina. O titular da AIM deve submeter o protocolo para o estudo supramencionado dentro do período de apresentação do PGR revisto.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco do Numeta G16%E enquanto nutrição parentérica em lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade, nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada, continua a ser favorável, sujeita a advertências, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas adicionais de minimização dos riscos acordadas.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Numeta G13%E

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento efetuado nos termos do Artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE para o Numeta G13%E;
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis em estudos clínicos, literatura publicada, experiência pós-comercialização no mercado acerca da segurança e eficácia do Numeta G13%E, em particular no que se refere ao risco de hipermagnesemia, bem como as apresentações da parte interessada e os conselhos do PDCO;
- O PRAC teve em conta o papel desempenhado pelo magnésio no desenvolvimento dos lactentes recém-nascidos pré-termo e reviu todos os dados disponíveis relativos ao risco de hipermagnesemia nesta população, as normas orientadoras clínicas disponíveis quanto à ingestão de magnésio parentérico em lactentes recém-nascidos pré-termo e o teor de magnésio na formulação atual do Numeta G13%E;

- O PRAC concluiu que existe um risco de hipermagnesemia quando o Numeta G13%E é administrado a lactentes recém-nascidos pré-termo.

Tendo em conta as preocupações de segurança relacionadas com a hipermagnesemia na população indicada de doentes vulneráveis (recém-nascidos pré-termo) decorrentes do teor em magnésio na formulação atual do Numeta G13%E, e tomando em linha de conta os casos notificados e as evidências disponíveis na literatura e nas normas orientadoras, o PRAC concluiu que, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, a relação benefício-risco do Numeta G13%E enquanto nutrição parentérica para os lactentes recém-nascidos pré-termo, nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada, já não é favorável.

Por conseguinte, com base nas disposições do n.º 3 do artigo 107.º-J da Diretiva 2001/83/CE, o PRAC recomenda a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Numeta G13%E.

Para o levantamento da suspensão, as Autoridades Nacionais Competentes dos Estados-Membros deverão verificar se as seguintes condições são cumpridas pelo titular da AIM:

O titular da AIM deve reformular o medicamento de modo a incluir um nível de magnésio que seja justificado, com base nos conhecimentos mais recentes neste domínio (ver Anexo III – Condições para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado).

Numeta G16%

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento efetuado nos termos do Artigo 107.º-I da Diretiva 2001/83/CE para o Numeta G16%E;
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis em estudos clínicos, literatura publicada, experiência pós-comercialização no mercado acerca da segurança e eficácia do Numeta G16%E, em particular no que se refere ao risco de hipermagnesemia, bem como as apresentações da parte interessada e os conselhos do PDCO;
- O PRAC reviu todos os dados disponíveis relacionados com o risco de hipermagnesemia em lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade;
- O PRAC teve em conta o papel desempenhado pelo magnésio no desenvolvimento dos lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade, todas as diretrizes disponíveis que fornecem recomendações para a ingestão parentérica de magnésio em lactentes recém-nascidos e crianças até aos dois anos de idade e o teor de magnésio na formulação atual do Numeta G16%E;
- O PRAC considera que existe um potencial risco de hipermagnesemia quando o Numeta G16%E é administrado a lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade, sobretudo doentes com função renal reduzida, e lactentes recém-nascidos de mães que receberam suplementos de magnésio antes do parto;
- O PRAC concluiu que, tendo em conta os dados de segurança atualmente disponíveis para manter uma relação benefício-risco favorável enquanto nutrição parentérica em lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade, nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada, devem ser incluídas advertências adicionais relativas ao risco de hipermagnesemia na Informação do Medicamento;
- Adicionalmente, os níveis de magnésio devem ser monitorizados no nível basal e, posteriormente, em intervalos adequados, de acordo com a prática clínica de rotina e as necessidades individuais de cada doente. Isto é especialmente importante nos doentes com risco aumentado de desenvolvimento de hipermagnesemia, incluindo doentes com função renal

comprometida, doentes a receberem outros medicamentos que os colocam em risco de desenvolvimento de hipermagnesemia ou doentes a receberem magnésio de outras fontes, incluindo recém-nascidos cujas mães receberam recentemente magnésio no período anteparto. Se os níveis séricos de magnésio forem elevados, a perfusão do Numeta G16%E deve ser suspensa ou a taxa de perfusão reduzida, conforme considerado clinicamente adequado e seguro;

- O PRAC também concluiu serem necessárias medidas de minimização dos riscos adicionais, como informações destinadas aos profissionais de saúde. Foi acordada a elaboração de uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde (DHPC), com prazos para a distribuição;
- O PRAC concluiu também ser necessário realizar um estudo de segurança prospetivo, não intervencional e pós-autorização, para uma avaliação adicional dos níveis de magnésio observados nos lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade tratados com o Numeta G16%E na prática clínica de rotina.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco do Numeta G16%E enquanto nutrição parentérica em lactentes recém-nascidos de termo e crianças até aos dois anos de idade, nos quais a nutrição oral ou entérica não é possível ou é insuficiente ou contraindicada, continua a ser favorável, sujeita a advertências, atividades adicionais de farmacovigilância e medidas adicionais de minimização dos riscos acordadas.

O PRAC, nos termos do n.º 3 do artigo 107.º-J da Diretiva 2001/83/CE, recomendou por consenso que

- a. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem promover um estudo de segurança pós-autorização, juntamente com a avaliação de seguimento dos resultados desse estudo (ver Anexo V – Condições das Autorizações de Introdução no Mercado);
- b. os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem implementar medidas de minimização dos riscos;
- c. os termos das Autorizações de Introdução no Mercado do Numeta G16%E devem ser alterados (de acordo com as alterações introduzidas na Informação do Medicamento, conforme estabelecido no Anexo IV).

Acordo do CMDh

O CMDh, tendo considerado a recomendação do PRAC datada de 5 de setembro de 2013, e nos termos do n.º 1 e do n.º 2 do artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE, chegou a acordo quanto à suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Numeta G13%E. A condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para o Numeta G13%E está estabelecida no Anexo III. Para simplificar a sua implementação a nível nacional, o CMDh considerou ser necessário fornecer um esclarecimento quanto à supervisão do procedimento adequado para o cumprimento das condições para o levantamento da suspensão do Numeta G13%E e, por conseguinte, a seguinte frase foi adicionada ao Anexo III:

«O titular da AIM deve entrar em contacto com o Estado-Membro de Referência de modo a acordarem quanto ao procedimento adequado a ser aplicado para o cumprimento desta condição para o levantamento da suspensão.»

O CMDh chegou também a acordo quanto à alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para o Numeta G16%E relativamente aos quais as secções relevantes do Resumo das

Características do Medicamento e do Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo IV, sujeitas às condições referidas no Anexo V.

O calendário de implementação do acordo é apresentado no Anexo VI.