



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 września 2013  
EMA/564255/2013

## Zalecenie zawieszenia pozwolenia i opracowanie nowej postaci leku Numeta G13%E oraz wprowadzenie środków ograniczających ryzyko dla Numeta G16%E

Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), ciało regulacyjne reprezentujące państwa członkowskie Unii Europejskiej (UE), przyjęła porozumienie w sprawie zalecenia zawieszenia dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E z powodu ryzyka wystąpienia hipermagnezemii (wysoki poziom magnezu we krwi). Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E, który jest podawany dożylnie wcześniakom w żywieniu dożylnym lub żywieniu pozajelitowym), zostanie zawieszane do momentu pojawienia się zmodyfikowanego preparatu.

Dla innego preparatu przeznaczonego do żywienia podawanego dożylnie, Numeta G16%E, stosowanego u noworodków oraz dzieci do lat 2, CMDh uznała, iż stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny, pod warunkiem, że specjaliści ds. opieki zdrowotnej będą monitorować poziom magnezu we krwi przed podaniem preparatu oraz z odpowiednią częstotliwością po jego podaniu zgodnie z uznaną praktyką kliniczną oraz potrzebami pacjentów. U pacjentów, u których poziom magnezu we krwi jest podniesiony lub z objawami hipermagnezemii, należy przerwać stosowanie Numeta G16%E lub należy zmniejszyć szybkość wlewu.

Preparaty Numeta są podawane u dzieci, które nie mogą być karmione doustnie lub przez sondę pokarmową. Zawierają substancje odżywcze takie jak, glukoza (cukier), lipidy (tłuszcze), aminokwasy oraz inne ważne substancje zawierające magnez.

Hipermagnezemia jest ciężkim zaburzeniem, którego objawami mogą być osłabienie, nudności, wymioty, trudności w oddychaniu, hipotonia (niskie ciśnienie krwi) oraz arytmia (nieregularna praca serca).

Przegląd danych na temat preparatu Numeta G13%E oraz Numeta G16%E został przeprowadzony przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii Europejskiej Agencji Leków (PRAC), po otrzymaniu wielu opisów przypadków hipermagnezemii (bez objawów klinicznych) u wcześniaków. Wytwórcy dobrowolnie wycofali preparat Numeta G13%E na terenie UE. PRAC ocenił dostępne dane na temat ryzyka wystąpienia hipermagnezemii wywołanego przez preparaty Numeta G13%E oraz Numeta G16%E na podstawie badań klinicznych, raportów po dopuszczeniu do obrotu, opublikowanej literatury oraz dostępnych wytycznych w zakresie leczenia.



Strony zainteresowane zostały poproszone o przekazanie istotnych informacji w celu uzupełnienia oceny. Jednocześnie Komitet Pediatryczny (PDCO) EMA został poproszony o konsultację.

Po przeanalizowaniu dostępnych wytycznych, pozycji piśmiennictwa odnoszących się do tego problemu, mając na uwadze zawartość magnezu w preparacie Numeta, PRAC stwierdził, że Numeta G13%E może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia hipermagnezdemii. Ponadto PRAC zauważył, że ryzyko wzrasta u wcześniaków, ponieważ nie jest w pełni rozwinięta czynność nerek i mniejsza jest zdolność usuwania magnezu z organizmu. PRAC zauważył również trudności z zidentyfikowaniem objawów hipermagnezdemii u wcześniaków, co oznacza, że może nie zostać wykryta przed pojawieniem się poważnych powikłań.

PRAC stwierdził, że w przypadku produktu Numeta G16%E pomimo, że zawartość magnezu może prowadzić do przyjęcia dawki magnezu nieco wyższej niż sugerują niektóre wytyczne, zaproponowane rozwiązania, m.in. aktualizacja informacji o produkcie oraz dalsze obserwacje, są wystarczające dla zapewnienia bezpiecznego stosowania tego produktu. Informacje o produkcie należy odpowiednio zaktualizować, a fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni zostać poinformowani o potencjalnym ryzyku związanym z hipermagnezdemią, zwiększonym w przypadku pacjentów z zaburzeniami pracy nerek oraz których matki przyjmowały suplement zawierający magnez przed porodem, a także o środkach, jakie można podjąć w celu ograniczenia tego ryzyka. Dodatkowo, PRAC zalecił przeprowadzić badania analizujące zawartość magnezu we krwi u noworodków i dzieci do drugiego roku życia, po podaniu preparatu Numeta G16%E.

Jako, że zalecenia PRAC zostały przyjęte jednomyślnie przez CMDh, zostaną wprowadzone bezpośrednio we wszystkich krajach członkowskich, zgodnie z zatwierdzonym kalendarzem.

### **Informacje dla rodziców i opiekunów**

- Z powodu ryzyka wystąpienia hipermagnezdemii (wysoki poziom magnezu we krwi), pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu specjalnego przeznaczenia żywieniowego Numeta G13%E zostanie zawieszane do momentu pojawienia się zmodyfikowanego preparatu. Produkt leczniczy Numeta G13%E jest podawany dożylnie wcześniakom, które nie mogą być karmione doustnie lub przez sondę pokarmową.
- Preparat Numeta G16%E może być nadal stosowany u noworodków i dzieci do lat 2, pod warunkiem, że lekarz będzie monitorować poziom magnezu we krwi przed podaniem preparatu oraz z odpowiednią częstością po jego podaniu. W przypadku stwierdzenia wysokiego poziomu magnezu we krwi pacjentów lub z objawów klinicznych hipermagnezdemii, lekarz powinien przerwać stosowanie Numeta G16%E lub zmniejszyć szybkość wlewu.
- Ciężka hipermagnezdemia występuje rzadko, ale może mieć niepożądane konsekwencje kliniczne. Lekarz będzie monitorował noworodki oraz dzieci przyjmujące Numeta G16%E pod kątem występowania objawów hipermagnezdemii, takich jak osłabienie, nudności i wymioty, problemy z oddychaniem, hipotonia (niskie ciśnienie krwi) oraz arytmia (nieregularna praca serca).
- Rodzice, którzy mają pytania lub wątpliwości powinni skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub innym fachowym pracownikiem opieki zdrowotnej.

### **Informacje dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej**

#### Dla Numeta G13%E:

- Po wielu raportach na temat wystąpienia hipermagnezdemii u wcześniaków, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparat dożylny zostaje zawieszony do momentu pojawienia się

zmodyfikowanego preparatu. Podczas zawieszenia pozwolenia Numeta G13%E fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni stosować inne produkty.

#### Dla Numeta G16%E:

- Stosunek korzyści do ryzyka preparatu Numeta G16%E, stosowanego u noworodków i dzieci do lat 2, pozostaje pozytywny. Niemniej jednak, fachowi pracownicy opieki zdrowotnej powinni być świadomi potencjalnego ryzyka wystąpienia hipertermii. Ryzyko wzrasta u pacjentów z upośledzonymi funkcjami nerek, oraz u dzieci których matki stosowały suplementację magnezu przed porodem.
- Podczas stosowania Numeta G16%E oraz w odpowiednich odstępach w trakcie leczenia, lekarz powinien monitorować poziom magnezu w surowicy wraz z poziomem innych elektrolitów. Powinno to odbywać się zgodnie z uznaną praktyką klinicznych oraz potrzebami pacjentów.
- Lekarz powinien również monitorować pacjentów pod względem objawów hipertermii takich jak, nudności, wymioty i uderzenia gorąca, ogólne osłabienie, problemy z oddychaniem, hipotonia i arytmia. Objawy kliniczne mogą nie zostać zidentyfikowane przed pojawieniem się ciężkiej hipertermii.
- W przypadku wystąpienia hipertermii stosowanie Numeta G16%E powinno zostać przerwane lub szybkość podawania leku powinna być zmniejszona oraz powinny zostać zastosowane inne płyny elektrolitowe oraz do żywienia pozajelitowego odpowiednie do stanu klinicznego.

#### Dalsze informacje na temat raportu bezpieczeństwa UE:

- Podmiot odpowiedzialny dla produktu leczniczego Numeta zidentyfikował 14 przypadków hipertermii po podaniu preparatu Numeta G13%E. Poziom magnezu głównie zawierał się od 1.025 mmol/L do ponad 1.5 mmol/L; żadnemu z tych przypadków nie towarzyszyły kliniczne objawy hipertermii .
- Nie wiadomo, jaka powinna być prawidłowa wielkość podaży magnezu podawanego pozajelitowo wcześniakom. Niemniej jednak, wytyczne<sup>1,2</sup> zalecają pozajelitowe spożycie magnezu na poziomie 0.15 – 0.25 mmol/kg/dobę. Przy podawaniu preparatu Numeta G13%E dostarcza się nawet 0.55 mmol/kg/dobę, czyli wyższą dawkę od zalecanego spożycia.
- Firma zidentyfikowała jeden przypadek hipertermii z Numeta G16%E. Przypadek dotyczył sytuacji, że pacjentowi podawano dodatkowo magnez.
- Dawka magnezu, która może być dostarczona noworodkom przy podawaniu Numeta G16%E (zgodnie z informacją o leku) to 0.3 mmol/kg/dzień. Chociaż dawka mieści się w rekomendacjach z piśmiennictwa, jest nieznacznie większa niż sugerują to inne wytyczne<sup>2,3</sup> (0.15-0.25 mmol/kg/dzień i 0.2 mmol/kg/dzień dla dzieci do pierwszego roku życia, 0.15-0.25 mmol/kg/dzień i 0.1 mmol/kg/dzień dla dzieci od 1 do 2 roku życia).

#### Bibliografia:

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

### **Więcej o leku**

Preparaty Numeta G13%E i Numeta G16%E (glukoza, lipidy, aminokwasy i elektrolity) są to preparaty do żywienia pozajelitowego. Żywienie pozajelitowe polega na dostarczaniu substancji odżywczych i płynów dożylnie, w przypadku pacjentów, których nie można karmić doustnie, lub za pomocą żywienia dojelitowego (stosując sondę żywieniową). Żywienie pozajelitowe jest konieczne w przypadku wcześniaków, a także w przypadku niektórych dzieci urodzonych o czasie, ażeby zapobiec powikłaniom takim, jak opóźnienie rozwoju i trudności w oddychaniu oraz pomocniczo dla prawidłowego rozwoju mózgu.

Numeta G13%E oraz Numeta G16%E są zarejestrowane od 2011 roku w ramach procedur narodowych w następujących państwach członkowskich: Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Grecja, Irlandia, Włochy, Luksemburg, Malta, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania.

### **Więcej o procedurze**

Analiza Numeta G13%E oraz Numeta G16%E została rozpoczęta 13 czerwca 2013 roku na prośbę Szwecji, na podstawie artykułu 107i Dyrektywy 2001/83/KE, znanej również jako pilna procedura unijna.

Analiza została przeprowadzona przez Komitet ds. Nadzoru Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC). Jako, że analiza dotyczy tylko leków dopuszczonych krajowo, rekomendacje PRAC zostały przekazane do Grupy Koordynującej ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh), która przyjęła ostateczne stanowisko. CMDh to ciało regulacyjne ds. leków reprezentujące państwa członkowskie UE.

W związku z tym, że stanowisko CMDh zostało przyjęte jednogłośnie, będzie ono bezpośrednio wdrożone przez państwa członkowskie, w których produkty są dopuszczone do obrotu.