

Anexo I

**Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s)
de administração do(s) medicamento(s), titular(es) da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado nos estados-membros**

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	Baxter Healthcare GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 15 1020 Wien Austria	Numeta G 13 % E Emulsion zur Infusion	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Áustria	Baxter Healthcare GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 15 1020 Wien Austria	Numeta G 16 % E Emulsion zur Infusion	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETZAH G13%E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Bélgica	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETZAH G16%E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
República Checa	BAXTER CZECH spol. s r.o. Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 Czech Republic	NUMETA G13%E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
República Checa	BAXTER CZECH spol. s r.o. Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 Czech Republic	NUMETA G16%E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Dinamarca	Baxter A/S Gydevang 43 DK-3450 Allerød Denmark	Numeta G13E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Dinamarca	Baxter A/S Gydevang 43 DK-3450 Allerød Denmark	Numeta G16E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Baxter Oy Tammasaarekatu 1 PL 119 00181 HELSINKI Finland	Numeta G13E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Finlândia	Baxter Oy Tammasaarekatu 1 PL 119 00181 HELSINKI Finland	Numeta G16E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
França	Baxter S.A.S. 6 Avenue Louis Pasteur 78310 Maurepas France	NUMETAH G13%E, émulsion pour perfusion	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
França	Baxter S.A.S. 6 Avenue Louis Pasteur 78310 Maurepas France	NUMETAH G16%E, émulsion pour perfusion	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Baxter Deutschland GmbH Edisonstr. 4 85716 Unterschleißheim Germany	Numeta G 13 % E Emulsion zur Infusion	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Alemanha	Baxter Deutschland GmbH Edisonstr. 4 85716 Unterschleißheim Germany	Numeta G 16 % E Emulsion zur Infusion	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Grécia	Baxter HELLAS Ltd Metsovou 3 Neo Hrakleio 14121, Athens Greece	NUMETA G 13 % E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Grécia	Baxter HELLAS Ltd Metsovou 3 Neo Hrakleio 14121, Athens Greece	NUMETA G 16 % E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13% E Emulsion for Infusion	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Irlanda	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16% E Emulsion for Infusion	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Itália	Baxter S.p.A. Piazzale dell' Industria, 20 00144 ROMA Italy	NUMETA	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Itália	Baxter S.p.A. Piazzale dell' Industria, 20 00144 ROMA Italy	NUMETA	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Luxemburgo	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETZAH G13%E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Luxemburgo	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETZAH G16%E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Malta	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13%E, Emulsion for Infusion	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Malta	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16%E, Emulsion for Infusion	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Baxter AS Gjerdrumsvei 11 0468 Oslo Norway	Numeta G13E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Noruega	Baxter AS Gjerdrumsvei 11 0468 Oslo Norway	Numeta G16E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa Poland	NUMETA G 13 % E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Polónia	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa Poland	NUMETA G 16 % E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. Zona Industrial da Abrunheira Edifício 10 - Sintra Business Park 2710-089 Sintra Portugal	Numeta G13%E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Portugal	Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. Zona Industrial da Abrunheira Edifício 10 - Sintra Business Park 2710-089 Sintra Portugal	Numeta G16%E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Baxter S.L. Poligono Industrial Sector 14 Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	NUMETA G13%E, emulsión para perfusión	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Espanha	Baxter S.L. Poligono Industrial Sector 14 Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	NUMETA G16%E, emulsión para perfusión	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Baxter Medical AB Box 63 164 94 Kista Sweden	Numeta G13E	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Suécia	Baxter Medical AB Box 63 164 94 Kista Sweden	Numeta G16E	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Holanda	Baxter B.V. Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	NUMETA G13%E emulsie voor infusie	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa

Estado-Membro (EEE)	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Holanda	Baxter B.V. Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	NUMETA G16%E emulsie voor infusie	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13%E Emulsion for Infusion	13%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa
Reino Unido	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16%E Emulsion for Infusion	16%	Emulsão para perfusão	Via intravenosa

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, tónus 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&ism=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.

Anexo III

Condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado

Condição para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para Numeta G13%E e nomes associados

Para o levantamento da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado do Numeta G13%E, 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 se justifique, com base nos conhecimentos mais recentes na área.

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.

Anexo IV

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e folheto informativo

Nota:

As alterações ao Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo podem ser posteriormente atualizadas pelas autoridades nacionais competentes, em articulação com o Estado Membro de Referência, se for apropriado.

Resumo das características do medicamento para Numeta G16%E e nomes associados

[Este texto deve ser inserido no início do RCM]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Renal

[Este texto deve ser inserido]

[...]

Utilize com cuidado em doentes com insuficiência renal. O estado dos fluidos e electrólitos, incluindo o magnésio (ver Hipermagnesemia), deve ser cuidadosamente monitorizado nestes doentes.

Distúrbios graves do equilíbrio da água e electrólitos, estados graves de sobrecarga de fluidos e distúrbios metabólicos graves devem ser corrigidos antes de iniciar a perfusão. (ver 4.3 contra-indicações).

[...]

[Este texto deve ser inserido no fim da secção]

[...]

Hipermagnesemia

<Nome (de fantasia)> fornece 0,3 mmol/kg/d de magnésio, quando administrada a dose máxima (ver secção 4.2). Existe a possibilidade deste procedimento poder originar hipermagnesemia. Os sinais de hipermagnesemia incluem fraqueza generalizada, hiporreflexia, náuseas, vômito, hipocalcemia, insuficiência respiratória, hipotensão e arritmias. Uma vez que os sinais de hipermagnesemia podem não ser detetados, recomenda-se a monitorização dos níveis de magnésio em situação de referência e, posteriormente, em intervalos adequados, tendo em consideração a prática clínica diária e as necessidades de cada doente. Esta monitorização é particularmente importante no caso de doentes com risco aumentado de desenvolver hipermagnesemia, incluindo doentes com compromisso da função renal, doentes a receber outros medicamentos que os coloque em risco de desenvolver hipermagnesemia ou doentes a receber outras fontes de magnésio, incluindo recém-nascidos cujas mães tenham recebido recentemente magnésio, durante a gravidez.

Se os níveis séricos de magnésio forem elevados (acima do intervalo de valores de referência considerados normais), deve interromper-se ou reduzir-se a taxa de perfusão de <Nome (de fantasia)>, conforme se considere mais adequado e seguro do ponto de vista clínico.

4.8 Efeitos indesejáveis

[O texto abaixo deve ser adicionado a esta secção]

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#).

[*Para o material impresso, por favor consulte a norma do modelo QRD anotado.]

Folheto informativo para Numeta G16%E e nomes associados

[Este texto deve ser inserido no início do FI]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

[O texto abaixo deve ser adicionado a esta secção]

[...]

Níveis elevados de magnésio no sangue

A quantidade de magnésio presente em <Nome (de fantasia)> pode originar níveis elevados de magnésio no sangue. Os sinais relacionados com esta situação podem incluir fraqueza, reflexos lentos, náuseas, vômito, níveis baixos de cálcio no sangue, dificuldade na respiração, tensão arterial baixa e batimentos cardíacos irregulares. Uma vez que estes sinais podem ser difíceis de detetar, os valores sanguíneos do seu filho devem ser monitorizados pelo médico responsável, em particular se o seu filho apresentar fatores de risco para níveis elevados de magnésio no sangue, incluindo função renal comprometida. Se os níveis de magnésio no sangue forem elevados, proceder-se-á à interrupção ou redução da taxa de perfusão.

4. Efeitos secundários possíveis

[O texto abaixo deve ser adicionado a esta secção]

[...]

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <, > <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de

notificação mencionado no [Apêndice V](#)*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

*[*Para o material impresso, por favor consulte a norma do modelo QRD anotado.]*

Anexo V

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado

Condições para as Autorizações de Introdução no Mercado para o Numeta G16%E e nomes associados

As autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros ou do Estado-Membro de referência, se aplicáveis, devem assegurar que as seguintes condições são satisfeitas pelo titular da AIM para o Numeta G16%E:

Condições	Data
O titular da AIM deve submeter um plano de gestão dos riscos revisto, incluindo propostas para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos.	No prazo de 3 meses a contar do acordo do CMDh
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. O titular da AIM deve submeter o protocolo para o estudo supramencionado.	Até ao final do 3.º trimestre de 2015 No prazo de 3 meses a contar do acordo do CMDh

Anexo VI

Calendário para a implementação do acordo

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2013
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	18 de outubro de 2013
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (submissão da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	18 de novembro de 2013