

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Schlussfolgerungen

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) stimmt unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 5. September 2013 in Bezug auf Numeta G 13 % E und Numeta G 16 % E mit den darin wie unten aufgeführten kompletten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründung für die Schlussfolgerungen überein:

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Numeta G 13 % E und Numeta G 16 % E durch den PRAC

Numeta G 13 % E und Numeta G 16 % E sind industriell hergestellte, hitzesterilisierte parenterale Nährstofflösungen (Glucose, Lipide, Aminosäuren und Elektrolyten). Numeta G 13 % E wurde speziell für Frühgeborene entwickelt, bei denen eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. Numeta G 16 % E ist zur parenteralen Ernährung von reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre indiziert, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist. Numeta wurde im Rahmen des dezentralisierten Verfahrens (DCP) in Europa in 18 Ländern zugelassen.

Bei der parenteralen Ernährung (PE) handelt es sich um die Anwendung intravenöser Makronährstoffe, Elektrolyten, Mikronährstoffe und Flüssigkeiten, um bei Patienten, die nicht oral oder enteral ernährt werden können, die Ernährung zu unterstützen. PE-Lösungen werden über einen peripheren oder zentralen Venenkatheter verabreicht. Eine parenterale Ernährung ist in bestimmten Situationen von grundlegender Bedeutung und es sind verschiedene Methoden zur Zubereitung und Verabreichung verfügbar.

Der erste Antrag für Numeta G 13 % E und Numeta G 16 % E wurde von einer prospektiven, multizentrischen, nicht vergleichenden, unverblindeten Phase-III-Studie (Ped3CB/P01/06/MuB) gestützt. Das primäre Ziel dieser Studie war es, tägliche Informationen zur Sicherheit der Numeta-Produkte in der praktischen therapeutischen Anwendung während der 5-tägigen Studiendauer sowie während eines optionalen Behandlungszeitraums bei Frühgeborenen zu liefern. Insgesamt wurde Numeta von den Mitarbeitern der Pädiatrie in Bezug auf die Handhabung, die Anwenderfreundlichkeit und die Zeit von der Verschreibung bis zur Infusion als akzeptabel befunden. In Bezug auf die Wirksamkeit wurde festgestellt, dass die verschiedenen Numeta-Formulierungen in der Lage waren, das Körpergewicht aufrechtzuerhalten oder zu steigern.

Die Sicherheitsbedenken bezüglich der Numeta-Produkte, die im ersten Antrag und im Risikomanagementplan dargelegt wurden, beinhalten Fehler bei der Verabreichung des Arzneimittels, die Anwendung von Numeta bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile, die Anwendung von Numeta bei Patienten mit schwerer metabolischer Erkrankung, katheterbedingter Infektion und Sepsis sowie Refeeding-Syndrom, die Anwendung von Numeta bei Patienten mit bestimmten Organfunktionsstörungen sowie Extravasation und Thrombophlebitis nach peripherer Verabreichung. Diese Risiken gelten als Komplikationen der Anwendung von PE im Allgemeinen, wie im gemeinsamen Papier zur pädiatrischen PE der Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) und der Europäischen Gesellschaft für klinische Ernährung und Stoffwechsel (ESPEN) erläutert ist.

Ausgehend von einem Hinweis des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Erhalt von Fallberichten über Hypermagnesiämie bei Frühgeborenen wurden neue Sicherheitsbedenken zu Numeta G 13 % E erhoben. Um potenzielle Schäden bei Frühgeborenen zu vermeiden, entschied der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, das Arzneimittel vom Markt zurückzunehmen.

Unter Berücksichtigung der Ungewissheit in Bezug auf die Angemessenheit der Magnesiumkonzentrationen in Numeta G 13 % E und der diesbezüglichen klinischen Folgen sowie der Ungewissheit in Bezug auf die Verfügbarkeit adäquater Alternativen in den EU-Mitgliedstaaten

setzte die zuständige schwedische Behörde die EMA gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG von der Dringlichkeit in Kenntnis, eine Überprüfung vorzunehmen und den PRAC aufzufordern, eine Empfehlung bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Numeta G 13 % E abzugeben.

Obwohl keine Berichte über Numeta G 16 % E erfasst wurden, entschied der PRAC in seiner Sitzung im Juni 2013, dass dieses Arzneimittel aufgrund seines Magnesiumgehalts und seiner Anwendung bei Neugeborenen und Kleinkindern im Alter bis 2 Jahre, die ebenfalls dem Risiko einer Hypermagnesiämie unterliegen können, in den Anwendungsbereich der Befassung fällt.

Gemäß Artikel 6 Absatz 1 Buchstabe d der geänderten Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 wurde im Rahmen dieser Überprüfung die Auffassung des PDCO zu Numeta ersucht.

Klinische Sicherheit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen identifizierte in seiner globalen Sicherheitsdatenbank 14 Fallberichte von Hypermagnesiämie oder erhöhten Magnesiumspiegeln im Zusammenhang mit Numeta G 13 % E und einem Fall im Zusammenhang mit Numeta G 16 % E.

Die in diesen Fallberichten angegebenen Magnesiumspiegel betragen im Wesentlichen zwischen 1,025 mmol/l und >1,5 mmol/l. Spiegel von mehr als 1,2 mmol/l wurden bei 9 von 14 Fällen berichtet, wobei bei einem Fall >1,5 mmol/l angegeben wurde.

Es wurden keine klinischen Symptome von Hypermagnesiämie im Zusammenhang mit der Anwendung von Numeta G 13 % E oder Numeta G 16 % E berichtet.

Magnesium ist ein wichtiger Elektrolyt, insbesondere bei Frühgeborenen. Magnesium hat verschiedene wichtige Funktionen im menschlichen Körper. Es ist ein Ko-Faktor für die DNS- und Proteinsynthese, die oxidative Phosphorylierung, die Enzymaktivität und die Regulierung der Parathormon-Sekretion (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al., 1999*). Magnesium spielt außerdem eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung einer normalen Nerven- und Muskelfunktion, der kardialen Erregbarkeit, der neuromuskulären Überleitung, der Muskelkontraktion und des vasomotorischen Tonus sowie für eine ausbalancierte Immunreaktion (*Brandao et al., 2013*).

Magnesium verbessert erwiesenermaßen das neurologische Ergebnis bei Frühgeborenen, wenn es der Mutter vor der Geburt gegeben wurde (*Doyle et al., 2010*), und hat vermutlich auch unter anderen Umständen neuroprotektive Wirkungen.

In Studien zur Untersuchung der Magnesiumspiegel bei Frühgeborenen wurden im Vergleich zu reifen Neugeborenen höhere Magnesiumspiegel beobachtet, was darauf hinweist, dass das Plasmamagnesium mit der somatischen Reife in einem umgekehrten Zusammenhang steht (*Ariceta et al., 1995; Tsang et al., 1970*). Insgesamt wurden in den meisten Studien, in denen über Magnesiumspiegelmessungen bei Frühgeborenen, reifen Neugeborenen und Kindern berichtet wird, Spiegel von unter 1 mmol/l beobachtet.

Die meisten Patienten mit Hypomagnesiämie weisen keine akuten Symptome auf. Allerdings kann sie zu Osteoporose führen und korreliert mit einer größeren Häufigkeit von Entzündungen und des metabolischen Syndroms. Eine schwere Hypomagnesiämie ist selten, kann jedoch zu Krampfanfällen, Benommenheit, Kammerflimmern, Hypokaliämie und Hypokalzämie führen (*Whang et al., 1994*). Daher ist es berechtigt, dass eine Nährstofflösung für Frühgeborene Magnesium als ein Elektrolyt enthält, obwohl die Menge ausgewogen sein sollte, um angemessene Spiegel zu erzielen.

Hypermagnesiämie ist ein schwerwiegender klinischer Zustand, der zu allgemeiner Schwäche, Atemstörungen, Hypotonie und Herzrhythmusstörungen (insbesondere, wenn diese nicht durch den klinischen Zustand des (Klein-)Kindes zu erklären sind) führen kann. Hypermagnesiämie kann

außerdem nichtspezifische Symptome, wie etwa Übelkeit, Erbrechen und Hitzegefühl, verursachen. Es sollte angemerkt werden, dass die klinischen Zeichen gegebenenfalls nicht identifizierbar sind, es sei denn, die Hypermagnesiämie ist schweren Grades.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Hypermagnesiämie kann lebensbedrohliche Ereignisse vermeiden oder minimieren. Jedoch bleibt die große Mehrheit der Patienten mit leichter Hypermagnesiämie eventuell unerkannt, da die Messung der Magnesiumspiegel in der klinischen Praxis nicht zur Routine gehört.

Die Nieren sind das wichtigste Organ zur Regulierung der Magnesium-Homöostase und eine beeinträchtigte Nierenfunktion ist die häufigste Ursache einer Hypermagnesiämie bei Kindern (Ali *et al.*, 2003). Neonatale Hypermagnesiämie kann auch durch eine erhöhte Magnesiumbelastung, wie etwa bei Gabe von Magnesiumsulfat an die Mutter zur Behandlung von Präeklampsie, einer Magnesiumtherapie des Neugeborenen oder einer verringerten renalen Magnesiumausscheidung aufgrund von Frühgeburt und Asphyxie, verursacht werden (Hyun *et al.*, 2011).

Numeta G 13 % E

Numeta G 13 % E ist zur PE bei Frühgeborenen indiziert, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

Der Magnesiumgehalt von Numeta G 13 % E beträgt 0,43 mmol/100 ml. Um am dritten Tag 4 g Aminosäuren/kg/Tag zu erhalten, müsste das Neugeborene 127,7 ml Magnesium/kg/Tag bzw. 0,55 mmol Magnesium/kg/Tag erhalten. Die Magnesiumaufnahme durch Numeta G 13 % E ist höher als die Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für parenterale und enterale Ernährung (ASPEN) und der ESPGHAN/ESPEN-Leitlinien für Frühgeborene (0,15 bis 0,25 mmol/kg/Tag bzw. 0,13 bis 0,25 mmol/kg/Tag).

Unter Berücksichtigung der Anzahl an Fällen von Hypermagnesiämie, die im Zusammenhang mit Numeta G 13 % E berichtet wurden, der Anfälligkeit der Patientenpopulation, der Schwierigkeiten bei der Erkennung der klinischen Symptome von Hypermagnesiämie in dieser Patientenpopulation und des Magnesiumgehalts von Numeta G 13 % E im Kontext entsprechender Empfehlungen zur Magnesiumaufnahme in den Leitlinien und der Literatur erkannte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Notwendigkeit einer Reformulierung des Arzneimittels.

Der PRAC schlussfolgerte unter Berücksichtigung der gesamten verfügbaren Evidenz, einschließlich der Beratung des PDCO, dass das Risiko einer Hypermagnesiämie aufgrund der klinischen Komplexität der Symptomerkennung bei dieser Patientenpopulation und der Tatsache, dass die renale Clearance von Magnesium bei Neugeborenen verringert ist, was das Potenzial zum Fortbestehen erhöhter Magnesiumspiegel birgt, erhöht ist (Mittendorf *et al.*, 2001).

Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Numeta G 13 % E in seiner derzeitigen Formulierung nicht mehr als positiv erachtet. Es wird demzufolge empfohlen, die Genehmigung für das Inverkehrbringen auszusetzen und das Arzneimittel in der Weise zu reformulieren, dass die Magnesiumspiegel dem aktuellen Wissensstand in dem Bereich entsprechen.

Numeta G 16 % E

Numeta G 16 % E ist zur PE von reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre indiziert, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist.

Die ESPEN/ESPGHAN-Leitlinien empfehlen eine niedrigere Magnesiumaufnahme von 0,2 mmol/kg/Tag für Kleinkinder von 0-12 Monaten und 0,1 mmol/kg/Tag für Kinder im Alter zwischen 1 und 13 Jahren.

Die Höchstdosis von 96,2 ml Numeta G 16 %/kg/Tag liefert 0,3 mmol Magnesium/kg/Tag, was über den empfohlenen Werten liegt. Daher besteht ein potenzielles Risiko für eine Hypermagnesiämie, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Bisher liegt nur ein Bericht von Hypermagnesiämie unter Numeta G 16 % E (Magnesiumspiegel von 1,14 mmol/l) vor. Jedoch ist dieser Bericht verzerrt, da die Gabe von Numeta G 16 % E durch eine zusätzliche Gabe von Magnesium ergänzt wurde und keine in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse berichtet wurden. Darüber hinaus weisen aktuelle Daten, die vom PDCO hervorgehoben wurden, darauf hin, dass die pädiatrischen Referenzbereiche für Magnesium höher als zuvor angenommen sein könnten (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Daher ist zusammenfassend festzustellen, dass kein unverzerrter Bericht von Hypermagnesiämie unter Numeta G 16 % E und keine Evidenz für eine Gefährdung vorliegen und Unsicherheiten in Bezug auf die pädiatrischen Referenzbereiche für Magnesium, die höher als zuvor angenommen sein könnten, bestehen.

Außerdem berücksichtigte der PRAC die Unterschiede in der indizierten Population für Numeta G 16 % E im Vergleich zu Numeta G 13 % E sowie die Tatsache, dass reife Neugeborene und Kinder im Alter bis 2 Jahre bezüglich der nephrogenen Entwicklung weiter sind. Obwohl die glomeruläre Unreife in den ersten Monaten nach der Geburt fortbesteht und die unreifen Nieren eine begrenzte Anpassbarkeit im Falle einer übermäßigen Gabe von Elektrolyten besitzen, sollte die Überwachung der Serummagnesiumspiegel das potenzielle Risiko senken. Hierzu sollte eine erste Untersuchung zur Baseline stattfinden und die Häufigkeit der nachfolgenden Kontrollen sollte anhand der klinischen Umstände und der klinischen Routinepraxis bestimmt werden. Die Produktinformationen sollten aktualisiert werden, um das medizinische Fachpersonal auf das potenzielle Risiko einer Hypermagnesiämie hinzuweisen und Empfehlungen für Kontrolluntersuchungen zu geben, insbesondere in anfälligeren Untergruppen.

Das Risiko einer Hypermagnesiämie und alle als notwendig erachteten Maßnahmen zur Risikominderung (d. h. die vereinbarten Pharmakovigilanzaktivitäten, wie oben aufgeführt, und Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa eine Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) sowie Änderungen an den Produktinformationen) sollten in einen überarbeiteten Risikomanagementplan (RMP) aufgenommen werden, der zudem Vorschläge zur Bewertung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten sollte.

Neben diesen Maßnahmen sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ferner eine prospektive, nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchführen, um die Magnesiumspiegel, die bei mit Numeta G 16 % E behandelten reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre in der klinischen Routinepraxis beobachtet werden, weiter zu bewerten.

Auf Grundlage der derzeit verfügbaren Informationen wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Numeta G 16 % E vorbehaltlich der vereinbarten Warnhinweise, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin als positiv erachtet.

Schlussfolgerung und Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Numeta G 13 % E

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereicht wurden, der Einreichung der Interessengruppen und der PDCO-Beratung gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von

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

Numeta G 13 % E zur parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist, nicht mehr positiv ist.

Der PRAC empfahl daher die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Numeta G 13 % E.

Zur Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen das Arzneimittel in der Weise reformulieren, dass die Magnesiumwerte dem aktuellen Wissensstand in dem Bereich entsprechen.

Numeta G 16 % E

Unter Berücksichtigung der Gesamtheit der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich eingereicht wurden, der Einreichung der Interessengruppen und der PDCO-Beratung gelangte der PRAC zu folgendem Schluss:

- a. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung sowie eine Folgeauswertung der Ergebnisse dieser Studie sponsern;
- b. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten Maßnahmen zur Risikominimierung implementieren;
- c. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollten geändert werden.

Der PRAC gelangte zu der Auffassung, dass eine DHPC erforderlich ist, um dem entsprechenden medizinischen Fachpersonal das Ergebnis der vorliegenden Überprüfung bekannt zu geben.

Der PRAC empfahl ferner, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb von drei Monaten nach Abschluss des Verfahrens einen überarbeiteten RMP einreichen sollte, der Vorschläge zur Bewertung der Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten sollte. Es sollte eine prospektive, nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchgeführt werden, um die Magnesiumspiegel, die bei mit Numeta G 16 % E behandelten reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre in der klinischen Routinepraxis beobachtet werden, weiter zu bewerten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte im Zuge der Einreichung des überarbeiteten RMP den Prüfplan für die oben genannte Studie einreichen.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Numeta G 16 % E zur parenteralen Ernährung von reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist, vorbehaltlich der vereinbarten Warnhinweise, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

Numeta G 13 % E

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Numeta G 13 % E;
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach Markteinführung zur Sicherheit und Wirksamkeit von Numeta G 13 % E, insbesondere in Hinblick auf das Risiko einer Hypermagnesiämie, sowie die Einreichungen der Interessengruppen und die PDCO-Beratung;

- Der PRAC berücksichtigte die Rolle von Magnesium bei der Entwicklung von Frühgeborenen und überprüfte alle verfügbaren Daten zum Risiko einer Hypermagnesiämie in dieser Population, die verfügbaren klinischen Leitlinien zur parenteralen Magnesiumaufnahme bei Frühgeborenen und den Magnesiumgehalt der derzeitigen Formulierung von Numeta G 13 % E;
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass ein Risiko für Hypermagnesiämie besteht, wenn Numeta G 13 % E an Frühgeborene verabreicht wird –

Angesichts der Sicherheitsbedenken in Bezug auf Hypermagnesiämie in der anfälligen indizierten Patientenpopulation (Frühgeborene) aufgrund des Magnesiumgehalts in der derzeitigen Formulierung von Numeta G 13 % E und unter Berücksichtigung der berichteten Fälle und der verfügbaren Evidenz aus der Literatur und den Leitlinien gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Numeta G 13 % E zur parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen, bei denen eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist, gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG nicht mehr positiv ist.

Daher empfiehlt der PRAC gemäß Artikel 107j Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Numeta G 13 % E.

Um die Aussetzung aufzuheben, müssen die zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedstaaten prüfen, ob die folgenden Bedingungen vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte das Arzneimittel in der Weise reformulieren, dass die Magnesiumspiegel dem aktuellen Wissensstand in dem Bereich entsprechen (siehe Anhang III – Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen).

Numeta G 16 % E

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 107i der Richtlinie 2001/83/EG für Numeta G 16 % E;
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Literatur und der Erfahrung nach Markteinführung zur Sicherheit und Wirksamkeit von Numeta G 16 % E, insbesondere in Hinblick auf das Risiko einer Hypermagnesiämie, sowie die Einreichungen der Interessengruppen und die PDCO-Beratung;
- Der PRAC überprüfte alle verfügbaren Daten zum Risiko einer Hypermagnesiämie bei reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre;
- Der PRAC berücksichtigte die Rolle von Magnesium bei der Entwicklung von reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre, alle verfügbaren Leitlinien mit Empfehlungen zur parenteralen Magnesiumaufnahme bei reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre und den Magnesiumgehalt der derzeitigen Formulierung von Numeta G 16 % E;
- Der PRAC ist der Auffassung, dass ein potenzielles Risiko für Hypermagnesiämie besteht, wenn Numeta G 16 % E reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre, insbesondere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, und Neugeborenen von Müttern, die vor der Geburt Magnesium-Ergänzungsmittel erhalten haben, gegeben wird;
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass angesichts der derzeit verfügbaren Sicherheitsdaten zusätzliche Warnhinweise bezüglich des Risikos einer Hypermagnesiämie in die Produktinformationen aufgenommen werden sollten, um ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die parenterale Ernährung von reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre, wenn

eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist, aufrechtzuerhalten;

- Darüber hinaus sollten die Magnesiumspiegel zur Baseline und danach in angemessenen Abständen gemäß der klinischen Routinepraxis und dem Bedarf des jeweiligen Patienten überwacht werden. Dies ist insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypermagnesiämie wichtig, einschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, aufgrund derer sie einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypermagnesiämie unterliegen, oder Patienten, die Magnesium aus anderen Quellen erhalten, einschließlich Neugeborenen von Müttern, die kurz zuvor vor der Geburt Magnesium erhalten haben. Wenn die Magnesiumspiegel im Serum erhöht sind, sollte wie als klinisch angemessen und sicher erachtet entweder die Infusion von Numeta G 16 % E beendet oder die Infusionsrate gesenkt werden;
- Der PRAC gelangte außerdem zu dem Schluss, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, wie etwa Informationen für medizinisches Fachpersonal, notwendig sind. Man vereinbarte die Erstellung einer DHPC sowie einen Zeitplan für die Distribution;
- Der PRAC gelangte ferner zu dem Schluss, dass eine prospektive, nicht interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchgeführt werden sollte, um die Magnesiumspiegel, die bei mit Numeta G 16 % E behandelten reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre in der klinischen Routinepraxis beobachtet werden, weiter zu bewerten –

Der PRAC gelangte infolgedessen zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Numeta G 16 % E zur parenteralen Ernährung von reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre, wenn eine orale oder enterale Ernährung nicht möglich, unzureichend oder kontraindiziert ist, vorbehaltlich der vereinbarten Warnhinweise, zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Der PRAC empfiehlt gemäß Artikel 107j Absatz 3 der Richtlinie 2001/83/EG im Konsens Folgendes:

- a. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung sowie eine Folgeauswertung der Ergebnisse dieser Studie sponsern (siehe Anhang V – Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen);
- b. die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten Maßnahmen zur Risikominimierung implementieren;
- c. die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Numeta G 16 % E sollten (entsprechend den in Anhang IV aufgeführten Änderungen an den Produktinformationen) geändert werden.

Vereinbarung der CMDh

Die CMDh erzielte unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 5. September 2013 gemäß Artikel 107k Absätze 1 und 2 der Richtlinie 2001/83/EG Einvernehmen in Bezug auf die Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Numeta G 13 % E. Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Numeta G 13 % E ist in Anhang III dargelegt. Um die Implementierung auf nationaler Ebene zu erleichtern, war die CMDh der Auffassung, dass eine Klärung der Überwachung des entsprechenden Verfahrens zur Erfüllung der Bedingungen für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Numeta G 13 % E geliefert werden sollte. Daher wurde in Anhang III Folgendes aufgenommen:

„Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte mit dem Referenzmitgliedstaat zusammenarbeiten, um sich auf ein geeignetes Verfahren zur Erfüllung der Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung zu einigen.“

Die CMDh erzielte außerdem Einvernehmen in Bezug auf die Änderungen der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Numeta G 16 % E, für welche die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang IV dargelegt sind, sowie vorbehaltlich der Bedingungen, die in Anhang V aufgeführt sind.

Der Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung ist in Anhang VI aufgeführt.