



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. September 2013  
EMA/564255/2013

## Die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Numeta G13% E wird ausgesetzt und für Numeta G16% E werden neue Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt

Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh), eine Arzneimittelregulierungsbehörde, die die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) repräsentiert, hat einstimmig beschlossen, aufgrund des Risikos der Hypermagnesiämie (erhöhte Magnesiumkonzentration im Blut) die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Numeta G13% E zu empfehlen. Die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Numeta G13% E, das frühgeborenen Babys zur Unterstützung der Ernährung in eine Vene gegeben wird (intravenöse oder parenterale Ernährung), bleibt so lange ausgesetzt, bis ein neu formuliertes Präparat zur Verfügung steht.

Im Hinblick auf Numeta G16% E, ein weiteres intravenös angewendetes Ernährungspräparat, das bei reifen Neugeborenen und Kindern bis 2 Jahren angewendet wird, war sich die CMDh einig, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist, vorausgesetzt, die Ärzte kontrollieren die Magnesiumkonzentration im Blut ihrer Patienten vor der Gabe des Präparats sowie danach in angemessenen Abständen in Übereinstimmung mit der klinischen Routinepraxis und entsprechend den klinischen Bedürfnissen des einzelnen Patienten. Bei Patienten, deren Magnesiumkonzentration im Blut erhöht ist oder bei denen sich Anzeichen einer Hypermagnesiämie bemerkbar machen, sollte Numeta G16% E abgesetzt werden oder die Infusionsgeschwindigkeit sollte verringert werden.

Numeta-Präparate werden Kindern, die nicht über den Mund oder über eine Ernährungssonde ernährt werden können, zur Unterstützung der Ernährung gegeben. Sie enthalten Nährstoffe wie Glucose (Zucker), Lipide (Fette), Aminosäuren und andere wichtige Substanzen wie z. B. Magnesium.

Hypermagnesiämie ist eine ernste Erkrankung, zu deren Symptomen Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, Atembeschwerden, Hypotonie (niedriger Blutdruck) und Arrhythmien (unregelmäßiger Herzschlag) gehören können.

Die Überprüfung von Numeta G13% E und Numeta G16% E wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittel-Agentur in Reaktion auf verschiedene Berichte über Hypermagnesiämie (ohne klinische Symptome) bei Frühgeborenen durchgeführt. Als Vorsichtsmaßnahme beschloss der Hersteller freiwillig den Rückruf von Numeta G13% E innerhalb der EU. Der PRAC bewertete die aus klinischen Studien, Meldungen nach der



Markteinführung und der publizierten Literatur verfügbaren Daten hinsichtlich des Risikos der Hypermagnesiämie bei Einsatz der Präparate Numeta G13% E und Numeta G16% E und prüfte die aktuellen Behandlungsleitlinien. Des Weiteren waren Interessenvertreter aufgefordert, sämtliche für die Beurteilung relevanten Informationen vorzulegen, und der Pädiatrieausschuss (PDCO) der Agentur wurde um eine Beratung gebeten.

Nach Prüfung der vorliegenden Leitlinien und der relevanten Literatur und unter Berücksichtigung des Magnesiumgehalts von Numeta kam der PRAC zu dem Schluss, dass die Anwendung von Numeta G13% E das Risiko einer Hypermagnesiämie vergrößern kann. Darüber hinaus bemerkte der PRAC, dass dieses Risiko bei Frühgeborenen zusätzlich erhöht ist, da deren Nieren unreif und daher weniger gut in der Lage sind, Magnesium aus dem Körper zu entfernen. Der PRAC stellte des Weiteren fest, dass es schwierig ist, bei Frühgeborenen Symptome von Hypermagnesiämie auszumachen. Dies bedeutet, dass eine Hypermagnesiämie u. U. erst dann nachgewiesen werden kann, wenn sie zu ernsthaften Komplikationen führt.

Im Hinblick auf Numeta G16% E kam der PRAC zu dem Schluss, dass dessen Magnesiumgehalt zwar zu einer Magnesiumaufnahme führen kann, die etwas höher ist als in einigen Leitlinien empfohlen, die empfohlenen Maßnahmen, wie die Aktualisierung der Produktinformationen und eine weitere Studie, ausreichend sind, um die sichere Anwendung dieses Präparats zu gewährleisten. Die Produktinformationen sollten entsprechend überarbeitet werden und das medizinische Fachpersonal sollte schriftlich über das mögliche Risiko der Hypermagnesiämie informiert werden, das bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion und bei Patienten besteht, deren Mütter vor der Entbindung Magnesiumsupplemente erhielten, sowie über die Maßnahmen, die zur Minimierung dieses Risikos zu ergreifen sind. Des Weiteren empfahl der PRAC die Durchführung einer Studie, um bei reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahren die nach der Gabe von Numeta G16% E auftretenden Magnesiumkonzentrationen im Blut genauer zu untersuchen.

Da die Empfehlungen des PRAC von der CMDh einstimmig gebilligt wurden, werden diese nun in allen Mitgliedstaaten gemäß einem beschlossenen Zeitplan direkt umgesetzt.

### **Informationen für Eltern und Betreuungspersonen**

- Aufgrund des Risikos einer Hypermagnesiämie (erhöhter Magnesiumgehalt im Blut) wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen für das Ernährungspräparat Numeta G13% E ausgesetzt, bis ein neu formuliertes Präparat zur Verfügung steht. Numeta G13% E wird zur Unterstützung der Ernährung bei Frühgeborenen gegeben, die nicht über den Mund oder über eine Ernährungssonde ernährt werden können.
- Das Ernährungspräparat Numeta G16% E kann bei reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahren weiterhin angewendet werden, jedoch kontrolliert der behandelnde Arzt vor der Gabe des Präparats und danach in geeigneten Zeitabständen den Magnesiumgehalt im Blut des Kindes. Der behandelnde Arzt beendet die Gabe von Numeta G16% E, wenn der Magnesiumgehalt hoch ist, oder er gibt Numeta mit einer geringeren Geschwindigkeit.
- Schwere Hypermagnesiämie ist selten, kann jedoch unerwünschte klinische Folgen haben. Der behandelnde Arzt überwacht Neugeborene und Kinder, die Numeta G16% E erhalten, im Hinblick auf Symptome einer Hypermagnesiämie, wie z. B. Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, Atembeschwerden, Hypotonie (niedriger Blutdruck) und Arrhythmien (unregelmäßiger Herzschlag).
- Eltern, die Fragen haben, sollten mit dem behandelnden Arzt oder einem sonstigen Angehörigen der Heilberufe sprechen.

## Informationen für medizinisches Fachpersonal

### Für Numeta G13% E:

- In Reaktion auf verschiedene Berichte über Hypermagnesiämie bei Frühgeborenen wurde die Genehmigung für das Inverkehrbringen für das Nahrungsergänzungspräparat Numeta G13% E ausgesetzt, bis ein neu formuliertes Präparat zur Verfügung steht. Solange die Zulassung für Numeta G13% E ausgesetzt ist, sollte vom medizinischen Fachpersonal andere Nährlösungen verwendet werden. Dabei kann es sich sowohl um zugelassene standardisierte oder um individuell hergestellte Lösungen handeln.

### Für Numeta G16% E:

- Das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Ernährungspräparat Numeta G16% E, das bei reifen Neugeborenen und Kindern bis 2 Jahren angewendet wird, ist weiterhin positiv. Die Angehörigen der Heilberufe sollten sich jedoch über das mögliche Risiko einer Hypermagnesiämie im Klaren sein. Dieses Risiko ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Neugeborenen, deren Mütter vor der Entbindung Magnesiumsupplemente erhalten haben, erhöht.
- Wenn Numeta G16% E gegeben wird, sollten die Magnesiumkonzentration im Serum sowie andere Elektrolytwerte zum Ausgangszeitpunkt und danach in geeigneten Abständen kontrolliert werden. Diese Kontrollen sollten in Übereinstimmung mit der klinischen Routinepraxis und entsprechend den klinischen Bedürfnissen des einzelnen Patienten erfolgen.
- Die Patienten sollten des Weiteren auf Anzeichen und Symptome einer Hypermagnesiämie hin überwacht werden, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Erröten, generalisierte Schwäche, Atemversagen, Hypotonie und Arrhythmien. Die klinischen Anzeichen machen sich u. U. erst bei schwerer Hypermagnesiämie bemerkbar.
- Im Fall einer Hypermagnesiämie sollte die Infusion von Numeta G16% E beendet oder die Infusionsgeschwindigkeit sollte verringert werden. Darüber hinaus sollten alternative Nährlösungen, Säuglingsnahrungen und Elektrolytlösungen verschrieben werden, wie klinisch angezeigt.

### Weitere Informationen über die EU-weite Sicherheitsüberprüfung:

- Das Unternehmen, das Numeta vermarktet, hat 14 Fallberichte über Hypermagnesiämie nach Anwendung von Numeta G13% E ausfindig gemacht. Die Magnesiumwerte lagen dabei vorwiegend zwischen 1,025 mmol/l und > 1,5 mmol/l, und bei keinem der Fälle wurden klinische Anzeichen und Symptome beobachtet.
- Über die im Rahmen einer parenteralen Ernährung angemessene Magnesiumversorgung bei Frühgeborenen besteht Unsicherheit. In allgemein anerkannten Leitlinien<sup>1,2</sup> wird jedoch eine parenterale Magnesiumaufnahme von 0,15-0,25 mmol/kg pro Tag empfohlen. Die zugelassene Gesamthöchstmenge an Magnesium, die Frühgeborenen mit Numeta G13% E zugeführt werden kann, beträgt 0,55 mmol/kg pro Tag und liegt damit über diesen empfohlenen Werten.
- Das Unternehmen hat darüber hinaus einen Fallbericht über Hypermagnesiämie im Zusammenhang mit Numeta G16% E ausfindig gemacht, dessen Interpretation wird jedoch durch die Tatsache erschwert, dass möglicherweise zusätzlich Magnesium gegeben wurde.
- Die Gesamthöchstmenge an Magnesium, die reifen Neugeborenen mit Numeta G16% E zugeführt werden kann, beträgt laut Produktinformation 0,3 mmol/kg pro Tag. Dieser Wert steht zwar im Großen und Ganzen mit den in der Literatur veröffentlichten Empfehlungen im Einklang, jedoch liegt er geringfügig höher, als in einigen anerkannten Leitlinien<sup>1,2,3</sup> vorgeschlagen wird (0,15-0,25

mmol/kg pro Tag und 0,2 mmol/kg pro Tag für reife Neugeborene im Alter bis 1 Jahr; 0,15-0,25 mmol/kg Tag und 0,1 mmol/kg pro Tag für Kinder im Alter zwischen 1 und 2 Jahren).

#### Literatur:

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 European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatric Gastroenterology Nutrition 2005; 41: S. 1-S. 87.

---

#### Weitere Informationen zu den Arzneimitteln

Numeta G13% E und Numeta G16% E (Glucose, Lipide, Aminosäuren und Elektrolyte) sind Lösungen für die parenterale Ernährung. Durch parenterale Ernährung werden einem Patienten, der nicht über den Mund oder enteral, also über eine Ernährungssonde direkt in den Magen bzw. Darm, ernährt werden kann, über eine Vene Flüssigkeit und Nährstoffe zugeführt. Parenterale Ernährung ist bei unreifen Neugeborenen sowie bei manchen reifen Neugeborenen erforderlich, um Komplikationen wie Wachstumsverzögerungen und Atembeschwerden vorzubeugen und um eine normale Entwicklung des Gehirns zu fördern.

Numeta G13% E und Numeta G16% E sind seit 2011 über die jeweiligen nationalen Verfahren in den folgenden Mitgliedstaaten zugelassen: Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Luxemburg, Malta, den Niederlanden, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, der Tschechischen Republik, im Vereinigten Königreich sowie in Norwegen.

#### Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Numeta G13% E und Numeta G16% E gemäß Artikel 107 Buchstabe i der Richtlinie 2001/83/EG, dem sogenannten Dringlichkeitsverfahren der Union, wurde auf Ersuchen von Schweden am 13. Juni 2013 eingeleitet.

Die Überprüfung wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Da die Überprüfung ausschließlich national zugelassene Arzneimittel betrifft, wurde die Empfehlung des PRAC an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die eine abschließende Stellungnahme abgab. Die CMDh ist eine Arzneimittelregulierungsbehörde, die die EU-Mitgliedstaaten repräsentiert.

Da die CMDh-Stellungnahme einstimmig beschlossen wurde, wird die Vereinbarung von den Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, direkt umgesetzt.

## **Kontaktinformationen unserer Pressesprecher**

---

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)