



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 september 2013
EMA/564255/2013

Schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van Numeta G13%E en nieuwe risicobeperkende maatregelen voor Numeta G16%E

De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), een regelgevend orgaan voor geneesmiddelen dat de lidstaten van de Europese Unie (EU) vertegenwoordigt, heeft unaniem de aanbeveling onderschreven om de vergunning voor het in de handel brengen van Numeta G13%E te schorsen wegens het risico op hypermagnesiëmie (hoge magnesiumgehalten in het bloed). De vergunning voor het in de handel brengen van Numeta G13%E, dat via een ader aan premature zuigelingen wordt gegeven als voedingsondersteuning (intraveneuze of parenterale voeding), zal geschorst blijven totdat een nieuw geformuleerd preparaat beschikbaar komt.

Voor een ander voedingspreparaat dat via een ader wordt toegediend, te weten Numeta G16%E, dat wordt gebruikt bij voldragen pasgeborenen en kinderen tot 2 jaar, erkende de CMD(h) dat de baten/risicoverhouding positief blijft, op voorwaarde dat de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de magnesiumgehalten in het bloed van hun patiënten monitoren alvorens het preparaat wordt gegeven en daarna met gepaste tussenpozen, in overeenstemming met de standaard klinische praktijk en de klinische behoeften van de individuele patiënt. Bij patiënten bij wie de magnesiumgehalten in het bloed verhoogd zijn of bij wie symptomen van hypermagnesiëmie worden vastgesteld, moet het gebruik van Numeta G16%E worden stopgezet of de infusiesnelheid worden verlaagd.

Numeta-preparaten worden gegeven als voedingsondersteuning bij kinderen die niet via de mond of via een voedingssonde kunnen worden gevoed. Ze bevatten voedingsstoffen zoals glucose (suiker), lipiden (vetten), aminozuren en andere belangrijke stoffen, waaronder magnesium.

Hypermagnesiëmie is een ernstige toestand en symptomen zijn onder meer algehele zwakte, misselijkheid en overgeven, ademhalingsproblemen, hypotensie (lage bloeddruk) en aritmie (onregelmatige hartslag).

De beoordeling van Numeta G13%E en Numeta G16%E werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Europees Geneesmiddelenbureau na verscheidene meldingen van hypermagnesiëmie (zonder klinische symptomen) bij premature zuigelingen. Als voorzorgsmaatregel besloot de fabrikant uit eigen beweging om Numeta G13%E in de EU terug te roepen. Het PRAC beoordeelde de beschikbare gegevens met betrekking tot het risico op hypermagnesiëmie met Numeta G13%E- en Numeta G16%E-preparaten en baseerde zich daarbij op klinische onderzoeken, meldingen na het in de handel



brengen en de gepubliceerde literatuur, en hield rekening met beschikbare richtsnoeren voor behandeling. Belanghebbenden werden ook uitgenodigd om relevante informatie in te dienen ter ondersteuning van de beoordeling, en het Pediatrisch Comité (PDCO) van het Geneesmiddelenbureau werd om advies gevraagd.

Na de beschikbare richtsnoeren en de relevante literatuur in aanmerking te hebben genomen en rekening houdend met het magnesiumgehalte van Numeta, concludeerde het PRAC dat de toediening van Numeta G13%E zou kunnen leiden tot een hoger risico op hypermagnesiëmie. Bovendien merkte het PRAC op dat dit risico verder wordt verhoogd bij premature pasgeborenen omdat hun nieren onvolgroeid zijn en minder in staat om magnesium uit het lichaam te verwijderen. Ook merkte het PRAC op dat het moeilijk is om symptomen van hypermagnesiëmie bij premature pasgeborenen vast te stellen, wat betekent dat hypermagnesiëmie wellicht pas wordt gedetecteerd als er ernstige complicaties optreden.

Voor Numeta G16%E concludeerde het PRAC dat, hoewel het magnesiumgehalte kan leiden tot een magnesiuminname die enigszins hoger is dan die welke wordt voorgesteld in sommige richtsnoeren, de voorgestelde maatregelen, inclusief het bijwerken van de productinformatie en een nader onderzoek, voldoende zijn om het veilige gebruik van dit product te waarborgen. De productinformatie dient dienovereenkomstig te worden herzien en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen schriftelijk te worden geïnformeerd over het mogelijke risico op hypermagnesiëmie, dat is verhoogd bij patiëntjes met een verminderde nierfunctie en bij de baby's wier moeder vóór de bevalling extra magnesium kreeg, en over de maatregelen die moeten worden genomen om dit risico tot een minimum te beperken. Bovendien deed het PRAC de aanbeveling een onderzoek uit te voeren om magnesiumgehalten in bloed die zijn waargenomen bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar na het gebruik van Numeta G16%E, verder te beoordelen.

Omdat door de CMD(h) consensus werd bereikt over de onderschrijving van de aanbevelingen van het PRAC, zullen de aanbevelingen nu direct ten uitvoer worden gelegd in alle lidstaten, volgens een overeengekomen tijdschema.

Informatie voor ouders en verzorgers

- Wegens het risico op hypermagnesiëmie (hoge magnesiumgehalten in het bloed) is de vergunning voor het in de handel brengen van het voedingspreparaat Numeta G13%E geschorst totdat een nieuw geformuleerd preparaat beschikbaar komt. Numeta G13%E wordt via een ader gegeven als voedingsondersteuning bij premature baby's die niet via de mond of via een voedingssonde kunnen worden gevoed.
- Het gebruik van het voedingspreparaat Numeta G16%E kan worden voortgezet bij voldragen pasgeborenen en kinderen tot 2 jaar; de arts zal echter, alvorens het preparaat wordt gegeven en daarna met gepaste tussenpozen, de gehalten van magnesium in het bloed van het kind controleren. De arts zal stoppen met de toediening van Numeta G16%E als de magnesiumgehalten hoog zijn, of zal Numeta met een lagere snelheid geven.
- Ernstige hypermagnesiëmie is zeldzaam maar kan nadelige klinische gevolgen hebben. Artsen zullen pasgeborenen en kinderen die Numeta G16%E krijgen, controleren op symptomen van hypermagnesiëmie, zoals algehele zwakte, misselijkheid en overgeven, ademhalingsproblemen, hypotensie (lage bloeddruk) en aritmie (onregelmatige hartslag).
- Patiënten die vragen hebben of zich zorgen maken, moeten contact opnemen met de behandelend arts of met een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Voor Numeta G13%E:

- Na enkele meldingen van hypermagnesiëmie bij premature zuigelingen is de vergunning voor het in de handel brengen van het voedingspreparaat Numeta G13%E geschorst totdat een nieuw geformuleerd preparaat beschikbaar komt. Tijdens de schorsing van die vergunning voor Numeta G13%E moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg alternatieve voedingsoplossingen gebruiken; hieronder kunnen toegelaten gestandaardiseerde of afzonderlijk bereide oplossingen vallen.

Voor Numeta G16%E:

- De baten/risicoverhouding van het voedingspreparaat Numeta G16%E, dat wordt gebruikt bij voldragen pasgeborenen en kinderen tot 2 jaar, blijft positief. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen zich echter bewust te zijn van het mogelijke risico op hypermagnesiëmie. Dit risico is verhoogd bij patiënten met een verminderde nierfunctie en bij pasgeborenen zuigelingen van moeders die voorafgaand aan de bevalling extra magnesium kregen.
- Bij het geven van Numeta G16%E dienen artsen de magnesiumgehalten van serum, alsmede gehalten van andere elektrolyten, bij baseline en daarna met gepaste tussenpozen te controleren. Dit dient te worden uitgevoerd overeenkomstig de gewone klinische praktijk en de klinische behoeften van de individuele patiënt.
- Artsen dienen patiënten ook te controleren op symptomen en verschijnselen van hypermagnesiëmie, zoals misselijkheid, overgeven en rood worden in het gezicht, algehele zwakte, respiratoir falen, hypotensie en aritmie. De klinische symptomen zijn misschien niet vast te stellen, tenzij de hypermagnesiëmie hevig is.
- In het geval van hypermagnesiëmie moet de infusie van Numeta G16%E worden stopgezet of de infusiesnelheid worden verlaagd en moeten alternatieve vloeistoffen, voeding en elektrolyten worden voorgeschreven, afhankelijk van wat als klinisch gepast wordt beschouwd.

Meer informatie over de EU-brede veiligheidsbeoordeling:

- De firma die Numeta op de markt brengt, identificeerde 14 meldingen ('case reports') van hypermagnesiëmie met Numeta G13%E. De magnesiumgehalten varieerden voor het merendeel van 1,025 mmol/l tot > 1,5 mmol/l en er werden in geen van de gevallen klinische symptomen of verschijnselen gemeld.
- Het is niet duidelijk wat de juiste parenterale magnesiuminname bij premature zuigelingen is. In algemeen erkende richtsnoeren^{1,2} wordt echter een parenterale magnesiuminname van 0,15-0,25 mmol/kg/dag aanbevolen. De maximale totale toegestane hoeveelheid magnesium die aan premature zuigelingen kan worden geleverd met gebruikmaking van Numeta G13%E, bedraagt 0,55 mmol/kg/dag, wat hoger is dan deze aanbevolen inname.
- De firma identificeerde één geval van hypermagnesiëmie dat verband hield met Numeta G16%E. Bij deze melding was sprake van interferentie omdat aanvullend magnesium gegeven kan zijn.
- De maximale totale hoeveelheid magnesium die volgens de productinformatie aan voldragen zuigelingen kan worden geleverd met gebruikmaking van Numeta G16%E, bedraagt 0,3 mmol/kg/dag. Hoewel deze waarde binnen de aanbevelingen valt die in de literatuur worden vermeld, is zij enigszins hoger dan de waarden die worden voorgesteld door een aantal erkende richtsnoeren^{1,2,3} (0,15-0,25 mmol/kg/dag en 0,2 mmol/kg/dag voor voldragen zuigelingen tot één jaar, 0,15-0,25 mmol/kg/dag en 0,1 mmol/kg/dag voor kinderen van één tot twee jaar).

Referenties:

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), Gesubsidieerd door de European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatric Gastroenterology Nutrition 2005; 41:S1-S87.

Meer over het geneesmiddel

Numeta G13%E en Numeta G16%E (glucose, lipiden, aminozuren en elektrolyten) zijn parenterale voedingsoplossingen. Parenterale voeding is de verstrekking van voedingsstoffen en vloeistoffen via een ader bij patiënten die niet via de mond of door middel van enterale voeding (het gebruik van een voedingssonde die direct naar de darm wordt geleid) kunnen worden gevoed. Parenterale voeding is noodzakelijk bij premature neonaten en bij sommige voldragen baby's om complicaties te voorkomen, zoals groeivertraging en ademhalingscomplicaties, en om de normale ontwikkeling van de hersenen te stimuleren.

Numeta G13%E en Numeta G16%E zijn sinds 2011 via nationale procedures in de volgende lidstaten toegelaten: België, Denemarken, Duitsland, Finland, Frankrijk, Griekenland, Ierland, Italië, Luxemburg, Malta, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Spanje, Tsjechië, Verenigd Koninkrijk, Zweden.

Meer over de procedure

De beoordeling van Numeta G13%E en Numeta G16%E werd op 13 juni 2013 op verzoek van Zweden in gang gezet krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG, ook bekend als de spoedprocedure van de Europese Unie.

Deze beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). Omdat de beoordeling uitsluitend nationaal toegelaten geneesmiddelen omvat, werd de aanbeveling van het PRAC toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die een definitief standpunt bepaalde. De CMD(h) is een regelgevend orgaan voor geneesmiddelen dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met algemene instemming werd bereikt, zal de overeenkomst direct ten uitvoer worden gelegd door de lidstaten waar de geneesmiddelen zijn toegelaten.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu