



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 września 2013 r.  
EMA/564255/2013

## Zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E i wprowadzenie nowych działań służących zminimalizowaniu ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E

Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)), organ nadzorujący leki reprezentujący państwa członkowskie UE, zatwierdziła w drodze konsensusu zalecenie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E z powodu ryzyka wystąpienia hipermagnezemii (wysokiego stężenia magnezu we krwi). Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E podawanego dożylnie wcześniakom w żywieniu dożylnym lub pozajelitowym pozostanie w zawieszeniu do momentu opracowania produktu o dostosowanym składzie.

W przypadku innego preparatu podawanego dożylnie, Numeta G16%E, stosowanego w żywieniu noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do lat 2, CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny pod warunkiem, że personel medyczny będzie monitorować stężenie magnezu we krwi przed podaniem produktu oraz z odpowiednią częstotliwością po jego podaniu zgodnie z uznaną praktyką kliniczną oraz potrzebami pacjentów. U pacjentów z podwyższonym stężeniem magnezu we krwi lub z objawami hipermagnezemii należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Numeta G16%E lub zmniejszyć szybkość infuzji.

Produkty lecznicze Numeta stosowane są w żywieniu dzieci, których nie można karmić doustnie lub za pomocą rurki do karmienia. Zawierają one substancje odżywcze, takie jak glukozę (cukier), lipidy (tłuszcze), aminokwasy i inne ważne substancje, w tym magnez.

Hipermagnezemia jest poważną dolegliwością, a jej objawy mogą obejmować osłabienie, nudności i wymioty, trudności w oddychaniu, niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi) oraz arytmie (zaburzenia rytmu serca).

Ponowną ocenę produktów leczniczych Numeta G13%E i Numeta G16%E przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków po pojawieniu się kilku zgłoszeń przypadków hipermagnezemii (bez objawów klinicznych) u wcześniaków. Producent produktów leczniczych w ramach środków ostrożności zdecydował o dobrowolnym wycofaniu produktu Numeta G13%E z rynku UE. PRAC dokonał oceny dostępnych



danych uzyskanych z badań klinicznych, zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu i dostępnego piśmiennictwa, które dotyczyły ryzyka wystąpienia hipermagnezemii związanej ze stosowaniem produktów leczniczych Numeta G13%E i Numeta G16%E, oraz rozważył dostępne wytyczne dotyczące leczenia. W ramach tej oceny zaproszono również interesariuszy do przedłożenia istotnych informacji oraz poproszono o konsultację działający przy Agencji Komitet Pediatryczny (PDCO).

Po rozważeniu dostępnych wytycznych i odpowiedniego piśmiennictwa oraz po uwzględnieniu zawartości magnezu w produkcie leczniczym Numeta PRAC uznał, że podawanie produktu Numeta G13%E może zwiększać ryzyko wystąpienia hipermagnezemii. Dodatkowo PRAC zauważył, że ryzyko wzrasta u wcześniaków z uwagi na fakt, iż ich nerki są niedojrzałe i cechuje je mniejsza zdolność oczyszczania organizmu z magnezu. PRAC również zwrócił uwagę na trudności w rozpoznawaniu objawów hipermagnezemii u wcześniaków, co oznacza, że jej wykrycie może nastąpić zbyt późno, w momencie pojawienia się poważnych powikłań.

W przypadku produktu leczniczego Numeta G16%E PRAC uznał, że pomimo faktu, iż z powodu zawartości magnezu może dochodzić do nieco wyższego spożycia magnezu w porównaniu do zalecanego w niektórych wytycznych, zaproponowane środki, w tym aktualizacja informacji o produkcie i dalsze badania, są wystarczające do zapewnienia bezpiecznego stosowania tego produktu. Informacje o produkcie należy odpowiednio poprawić, a personel medyczny pisemnie poinformować o potencjalnym ryzyku wystąpienia hipermagnezemii, które jest większe w przypadku pacjentów z upośledzoną czynnością nerek oraz pacjentów, których matki przed porodem przyjmowały uzupełniające dawki magnezu, a także o środkach służących zminimalizowaniu tego ryzyka. Dodatkowo PRAC zalecił przeprowadzenie badania w celu dalszej oceny stężeń magnezu we krwi występujących u noworodków urodzonych w terminie oraz dzieci do drugiego roku życia w wyniku stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E.

Ponieważ zalecenia PRAC zostały zatwierdzone przez CMD(h) w drodze konsensusu, zostaną one bezpośrednio wdrożone we wszystkich państwach członkowskich, zgodnie z przyjętym terminarzem.

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

- Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E zostało zawieszone do czasu opracowania produktu o dostosowanym składzie z uwagi na ryzyko wystąpienia hipermagnezemii (wysokiego poziomu stężenia magnezu we krwi) związanej z jego stosowaniem. Produkt leczniczy Numeta G13%E podawany jest dożylnie w żywieniu wcześniaków, których nie można karmić doustnie lub za pomocą rurki do karmienia.
- Stosowanie produktu leczniczego Numeta G16%E w żywieniu noworodków urodzonych w terminie i dzieci do 2. roku życia można kontynuować z jednoczesnym monitorowaniem przez lekarza stężeń magnezu we krwi przed podaniem produktu oraz z odpowiednią częstością po jego podaniu. Lekarz powinien przerwać podawanie produktu leczniczego Numeta G16%E lub podawać go z mniejszą częstością w przypadku, gdy stężenie magnezu we krwi jest wysokie.
- Ciężka hipermagnezemia występuje rzadko, ale może mieć niepożądane skutki kliniczne. Lekarze będą monitorować noworodki i dzieci przyjmujące produkt leczniczy Numeta G16%E pod kątem objawów hipermagnezemii, takich jak osłabienie, nudności i wymioty, trudności w oddychaniu, niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi) oraz arytmia (zaburzenia rytmu serca).
- W przypadku jakichkolwiek pytań rodzice powinni porozmawiać z lekarzem dziecka lub innym personelem medycznym.

## Informacje dla personelu medycznego

### Produkt leczniczy Numeta G13%E:

- Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E zostało zawieszone do czasu opracowania produktu o dostosowanym składzie z powodu pojawienia się kilku zgłoszeń dotyczących przypadków hipermagnezemii u wcześniaków. W czasie zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Numeta G13%E personel medyczny powinien stosować inne roztwory substancji odżywczych, w tym standardowe roztwory dopuszczone do obrotu i roztwory przygotowywane indywidualnie.

### Produkt leczniczy Numeta G16%E:

- Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Numeta G16%E w żywieniu noworodków urodzonych w terminie i dzieci do 2. roku życia pozostaje korzystny. Personel medyczny powinien być jednak świadomy potencjalnego ryzyka wystąpienia hipermagnezemii. Ryzyko to zwiększa się u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek i u noworodków, których matki przed porodem przyjmowały uzupełniające dawki magnezu.
- Podczas podawania produktu leczniczego Numeta G16%E lekarze powinni monitorować stężenie magnezu w surowicy wraz ze stężeniami innych elektrolitów w momencie rozpoczęcia podawania produktu oraz z odpowiednią częstością po jego podaniu. Czynności te należy prowadzić zgodnie z uznaną praktyką kliniczną i indywidualnymi potrzebami klinicznymi pacjentów.
- Lekarze powinni również monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów hipermagnezemii, takich jak nudności, wymioty i rumienienie się, ogólne osłabienie, niewydolność oddechowa, niedociśnienie oraz arytmia. Objawy kliniczne mogą być trudne do identyfikacji dopóki nie wystąpi ciężka hipermagnezemia.
- W przypadku wystąpienia hipermagnezemii należy przerwać podawanie produktu leczniczego Numeta G16%E lub zmniejszyć szybkość infuzji bądź też zastosować alternatywne płyny, substancje odżywcze i elektrolity zalecone jako właściwe klinicznie.

### Dalsze informacje dotyczące oceny bezpieczeństwa obejmującej całą UE:

- Firma wprowadzająca produkty Numeta do obrotu przedstawiła 14 zgłoszeń przypadków wystąpienia hipermagnezemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G13%E. Stężenia magnezu mieściły się głównie w zakresie od 1,025 mmol/l do >1,5 mmol/l i w żadnym z tych przypadków nie zgłoszono wystąpienia objawów klinicznych.
- Odpowiednia ilość magnezu podawana w żywieniu pozajelitowym wcześniaków nie została określona. Jednakże w powszechnie uznanych wytycznych<sup>1,2</sup> zaleca się przyjmowanie magnezu w żywieniu pozajelitowym w ilości 0,15–0,25 mmol/kg mc./dobę. Zatwierdzona maksymalna całkowita ilość magnezu, którą można podać wcześniakom wraz z produktem Numeta G13%E, wynosi 0,55 mmol/kg mc./dobę i jest większa od zalecanego spożycia.
- Firma zidentyfikowała jeden przypadek wystąpienia hipermagnezemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego Numeta G16%E. W tym przypadku wpływ mogło mieć podanie dodatkowej dawki magnezu.
- Maksymalna całkowita ilość magnezu, którą można podać noworodkom wraz z produktem leczniczym Numeta G16%E, wynosi 0,3 mmol/kg mc./dobę, zgodnie z informacjami o produkcie. Mimo że ilość ta jest zgodna z ogólnymi zaleceniami zgłaszanymi w piśmiennictwie, nieznacznie przekracza wartości zalecane w niektórych wytycznych<sup>1,2,3</sup> (0,15–0,25 mmol/kg mc./dobę i

0,2 mmol/kg mc./dobę w przypadku noworodków do pierwszego roku życia, 0,15–0,25 mmol/kg mc./dobę i 0,1 mmol/kg mc./dobę w przypadku dzieci od pierwszego do drugiego roku życia).

#### Piśmiennictwo:

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:S1-S87.

---

#### Więcej informacji o leku

Produkty lecznicze Numeta G13%E i Numeta G16%E (glukoza, lipidy, aminokwasy i elektrolity) to roztwory do żywienia pozajelitowego. Żywienie pozajelitowe polega na dożylnym dostarczaniu substancji odżywczych i płynów pacjentom, których nie można karmić doustnie lub poprzez żywienie dojelitowe (z zastosowaniem rurki prowadzącej bezpośrednio do jelita). Żywienie pozajelitowe jest niezbędne w przypadku wcześniaków i niektórych noworodków urodzonych w terminie w celu zapobiegania wystąpieniu powikłań, takich jak opóźnienie wzrostu i powikłania oddechowe, a także w celu zapewnienia prawidłowego rozwoju mózgu.

Produkty lecznicze Numeta G13%E i Numeta G16%E są dopuszczone do obrotu od 2011 r. w drodze procedur krajowych 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 informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny produktów leczniczych Numeta G13%E i Numeta G16%E wszczęto na wniosek Szwecji w dniu 13 czerwca 2013 r. zgodnie z art. 107i dyrektywy 2001/83/WE, znanej również jako pilna procedura unijna.

Ponowną ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Ponieważ ocena ta obejmuje tylko leki dopuszczone do obrotu w drodze procedur krajowych, zalecenia PRAC zostały przekazane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)), która przyjęła ostateczne stanowisko w tej sprawie. CMD(h) jest organem nadzorującym leki, reprezentującym państwa członkowskie UE.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte w drodze konsensusu, warunki porozumienia będą bezpośrednio wprowadzone przez państwa członkowskie, w których preparaty te są dopuszczone do obrotu.

#### **Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych**

---

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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