



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 settembre 2013
EMA/564255/2013

Sospensione di Numeta G13%E e nuove misure di minimizzazione dei rischi da introdurre per Numeta G16%E

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea (UE), ha adottato per consenso la raccomandazione di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Numeta G13%E a causa del rischio di ipermagnesiemia (elevati livelli ematici di magnesio). Numeta G13%E, che è somministrato per via endovenosa ai bambini prematuri come supporto nutrizionale (per via endovenosa o parenterale), rimarrà sospeso fino a quando non sarà disponibile una nuova formulazione della preparazione.

Per un'altra preparazione nutrizionale per via endovenosa, Numeta G16%E, utilizzata in neonati a termine e bambini fino a due anni, il CMDh ha convenuto che il rapporto rischi-benefici rimane positivo, a condizione che gli operatori sanitari controllino i livelli di magnesio nel sangue dei pazienti prima di somministrare la preparazione e, successivamente, a intervalli appropriati, in conformità con la pratica clinica di routine e le necessità cliniche del singolo paziente. Nei pazienti che mostrano livelli elevati di magnesio nel sangue o segni di ipermagnesiemia occorre sospendere la somministrazione di Numeta G16%E o ridurre la velocità di infusione.

Le preparazioni di Numeta sono somministrate come supporto nutrizionale ai bambini che non possono essere alimentati per via orale o con una sonda nutrizionale. Contengono nutrienti come glucosio (zucchero), lipidi (grassi), aminoacidi e altre importanti sostanze, incluso il magnesio.

L'ipermagnesiemia è una condizione grave, i cui sintomi possono comprendere stanchezza, nausea e vomito, difficoltà di respirazione, ipotensione (bassa pressione sanguigna) e aritmie (battito cardiaco irregolare).

Il riesame di Numeta G13%E e Numeta G16%E è stato effettuato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali a seguito di varie segnalazioni di ipermagnesiemia (senza sintomi clinici) nei neonati pretermine. Come misura precauzionale, il produttore ha deciso di richiamare volontariamente Numeta G13 E% nell'UE. Il PRAC ha valutato i dati disponibili sul rischio di ipermagnesiemia con le preparazioni Numeta G13%E e Numeta G16%E provenienti da studi clinici, da segnalazioni post-immissione in commercio e dalla letteratura pubblicata e ha preso in esame le linee guida di trattamento disponibili. Inoltre, le parti interessate sono state



invitate a fornire dati di interesse a supporto della valutazione e il comitato pediatrico (PDCO) dell'Agenzia è stato consultato per richiedere un parere.

Dopo avere esaminato le linee guida disponibili e la letteratura pertinente e avere considerato il contenuto di magnesio di Numeta, il PRAC ha concluso che la somministrazione di Numeta G13%E potrebbe aumentare il rischio di ipermagnesiemia. Inoltre, il PRAC ha constatato che questo rischio è ancora più elevato nei neonati prematuri, perché i loro reni sono immaturi e meno in grado di eliminare il magnesio dall'organismo. Il PRAC ha anche evidenziato la difficoltà di individuare i sintomi di ipermagnesiemia nei neonati prematuri, il che significa che l'ipermagnesiemia potrebbe non essere rilevata fino a che non causi gravi complicazioni.

Per quanto riguarda Numeta G16%E, il PRAC ha concluso che, sebbene il contenuto di magnesio possa risultare in un'assunzione di magnesio leggermente superiore a quella indicata in alcune linee guida, le misure proposte, tra cui l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto e un ulteriore studio, sono sufficienti a garantire la sicurezza d'uso di questo medicinale. Le informazioni sul prodotto devono essere riesaminate di conseguenza, e gli operatori sanitari devono essere informati per iscritto del potenziale rischio di ipermagnesiemia, più elevato nei pazienti con funzionalità renale ridotta e in quelli le cui madri abbiano assunto supplementi di magnesio prima del parto, nonché delle misure da adottare per ridurre al minimo questo rischio. Inoltre, il PRAC raccomanda lo svolgimento di uno studio per valutare ulteriormente i livelli ematici di magnesio osservati nei neonati a termine e nei bambini fino ai due anni a seguito dell'utilizzo di Numeta G16%E.

Poiché sono state approvate per consenso dal CMDh, le raccomandazioni del PRAC saranno ora attuate direttamente in tutti gli Stati membri, secondo un calendario concordato.

Informazioni per genitori e personale assistenziale

- A causa del rischio di ipermagnesiemia (alti livelli ematici di magnesio), la preparazione nutrizionale Numeta G13%E è stata sospesa fino a quando non sarà disponibile una preparazione riformulata. Numeta G13%E è somministrato per via endovenosa come supporto nutrizionale nei bambini prematuri che non possono essere alimentati per via orale o con una sonda nutrizionale.
- La preparazione nutrizionale Numeta G16%E può continuare a essere utilizzata nei neonati a termine e nei bambini fino a due anni; tuttavia il medico dovrà monitorare i livelli ematici di magnesio del bambino prima di somministrare la preparazione e, successivamente, a intervalli appropriati. Il medico sospenderà la somministrazione di Numeta G16%E se i livelli di magnesio sono elevati o deciderà di somministrare Numeta più lentamente.
- L'ipermagnesiemia grave è rara ma può avere conseguenze cliniche negative. I medici dovranno tenere sotto osservazione i neonati e i bambini trattati con Numeta G16%E per individuare i sintomi dell'ipermagnesiemia, quali debolezza, nausea e vomito, difficoltà respiratorie, ipotensione (bassa pressione sanguigna) e aritmie (battito cardiaco irregolare).
- I genitori che hanno domande o preoccupazioni devono rivolgersi al medico curante o a un altro operatore sanitario.

Informazioni per gli operatori sanitari

Per Numeta G13%E

- A seguito di varie segnalazioni di ipermagnesiemia in neonati pretermine, la preparazione nutrizionale Numeta G13%E è stata sospesa fino a quando non sarà disponibile una nuova formulazione della preparazione. Durante la sospensione di Numeta G13%E, gli operatori sanitari

devono usare soluzioni nutrizionali alternative, che possono includere soluzioni autorizzate standardizzate o preparate per i singoli casi.

Per Numeta G16%E

- Il rapporto rischi-benefici della preparazione nutrizionale Numeta G16%E, utilizzata in neonati a termine e bambini fino a due anni, rimane positivo. Tuttavia, gli operatori sanitari devono essere consapevoli del rischio potenziale di ipermagnesiemia. Questo rischio è più elevato nei pazienti con funzionalità renale ridotta e nei neonati le cui madri abbiano assunto supplementi di magnesio prima del parto.
- Nel somministrare Numeta G16%E, il medico dovrà monitorare i livelli di magnesio nel siero, insieme ai livelli di altri elettroliti al basale e, successivamente, a intervalli appropriati, in conformità della pratica clinica di routine e delle esigenze cliniche del singolo paziente.
- I medici devono inoltre tenere sotto osservazione i pazienti per individuare segni e sintomi di ipermagnesiemia come nausea, vomito e vampate di calore, debolezza generalizzata, insufficienza respiratoria, ipotensione e aritmie. I segni clinici possono non essere individuabili a meno che l'ipermagnesiemia non sia grave.
- In caso di ipermagnesiemia, è necessario interrompere l'infusione di Numeta G16%E o ridurne la velocità, prescrivendo fluidi, nutrizione ed elettroliti alternativi secondo quanto ritenuto clinicamente appropriato.

Ulteriori informazioni riguardanti il riesame della sicurezza a livello dell'UE

- L'azienda che commercializza Numeta ha individuato 14 segnalazioni di casi di ipermagnesiemia con Numeta G13%E. I livelli di magnesio variavano principalmente da 1,025 mmol/L a >1,5 mmol/L; in nessuno dei casi si riferivano segni o sintomi clinici.
- Il livello adeguato di assunzione di magnesio parenterale nei neonati pretermine è incerto. Tuttavia, linee guida largamente riconosciute^{1,2} raccomandano un apporto di magnesio parenterale di 0,15 – 0,25 mmol/kg/die. L'apporto totale massimo autorizzato di magnesio che può essere somministrato ai neonati pretermine con Numeta G13%E è pari a 0,55 mmol/kg/die, un valore superiore alla quantità raccomandata.
- L'azienda ha individuato un caso di ipermagnesiemia associata a Numeta G16%E. Questa segnalazione è difficilmente valutabile poiché potrebbe essere stata somministrata una quantità aggiuntiva di magnesio.
- L'apporto totale massimo di magnesio che può essere assunto da neonati a termine con Numeta G16%E secondo le informazioni sul prodotto è di 0,3 mmol/kg/die. Sebbene rientri nell'intervallo raccomandato nel complesso in letteratura, questa quantità è leggermente superiore rispetto a quella suggerita da alcune linee guida accreditate^{1,2,3} (0,15-0,25 mmol/kg/die e 0,2 mmol/kg/die per neonati a termine e bambini fino a un anno di età, 0,15-0,25 mmol/kg/die e 0,1 mmol/kg/die per bambini da un anno a due anni di età).

Riferimenti bibliografici

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.

Maggiori informazioni sul medicinale

Numeta G13%E e Numeta G16%E (glucosio, lipidi, aminoacidi ed elettroliti) sono soluzioni per nutrizione parenterale. La nutrizione parenterale consiste nella somministrazione per via endovenosa di sostanze nutritive e fluidi a pazienti che non possono essere alimentati per via orale o enterale (attraverso una sonda posizionata direttamente nell'intestino). Nei neonati prematuri e in alcuni neonati a termine è necessaria per prevenire complicazioni, quali ritardo della crescita e complicazioni respiratorie, e per promuovere lo sviluppo normale del cervello.

Numeta G13%E e Numeta G16%E sono autorizzati dal 2011 tramite procedure nazionali nei seguenti Stati membri: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Portogallo, Spagna, Svezia, Regno Unito.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame di Numeta G13%E e Numeta G16%E è stato avviato il 13 giugno 2013 su richiesta della Svezia, ai sensi dell'articolo 107 della direttiva 2001/83/CE, nota anche come procedura d'urgenza dell'Unione.

Il riesame è stato effettuato dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Dal momento che riguarda soltanto i medicinali autorizzati a livello nazionale, la raccomandazione del PRAC è stata trasmessa al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione europea.

Poiché la posizione del CMDh è stata concordata per consenso, l'accordo sarà attuato direttamente dagli Stati membri in cui i medicinali sono autorizzati.

Coordinate di contatto degli addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu