



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 septembre 2013
EMA/564255/2013

L'autorisation de mise sur le marché de Numeta G13%E sur le point d'être suspendue et de nouvelles mesures de minimisation des risques à introduire pour Numeta G16%E

Le Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), un organisme de réglementation des médicaments représentant les États membres de l'Union européenne (UE), a approuvé par consensus la recommandation de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de Numeta G13%E en raison d'un risque d'hypermagnésémie (taux élevé de magnésium dans le sang). L'autorisation de mise sur le marché de Numeta G13%E, qui est administré par voie veineuse aux bébés prématurés afin d'apporter un soutien nutritionnel (nutrition intraveineuse ou nutrition parentérale), restera suspendue jusqu'à ce qu'une préparation reformulée soit disponible.

Pour une autre préparation nutritionnelle administrée par voie veineuse, Numeta G16%E, utilisée chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans, le CMDh a reconnu que le rapport bénéfice/risque demeure positif, à condition que les professionnels de santé surveillent les taux sanguins de magnésium de leurs patients avant d'administrer la préparation et par la suite à des intervalles appropriés conformément à la pratique clinique de routine et aux besoins cliniques de chaque patient. Chez les patients dont les taux sanguins de magnésium sont élevés ou chez qui des signes d'hypermagnésémie sont identifiés, Numeta G16%E doit être arrêté ou la vitesse de perfusion doit être réduite.

Les préparations de Numeta sont administrées afin d'apporter un soutien nutritionnel aux enfants qui ne peuvent pas être alimentés par voie buccale ou au moyen d'une sonde gastrique. Elles contiennent des nutriments, comme du glucose (sucre), des lipides (graisses), des acides aminés et d'autres substances importantes y compris du magnésium.

L'hypermagnésémie est une affection grave dont les symptômes peuvent inclure une faiblesse, des nausées et des vomissements, des difficultés respiratoires, une hypotension (tension artérielle faible) et une arythmie (rythme cardiaque irrégulier).

L'examen de Numeta G13%E et de Numeta G16%E a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments suite à plusieurs rapports d'hypermagnésémie (sans symptômes cliniques) chez les nourrissons nés avant terme. Par mesure de précaution, le fabricant a décidé de rappeler volontairement Numeta G13%E



dans l'UE. Le PRAC a évalué les données disponibles relatives au risque d'hypermagnésémie avec les préparations de Numeta G13%E et de Numeta G16%E, issues d'études cliniques, de rapports post-commercialisation et de la littérature publiée, et a considéré les lignes directrices de traitement disponibles. Les parties prenantes ont été invitées à soumettre toute information pertinente pour soutenir l'évaluation, et le comité pédiatrique de l'Agence (PDCO) a été consulté pour avis.

Après avoir examiné les lignes directrices disponibles et la littérature pertinente et en considérant la teneur en magnésium de Numeta, le PRAC a conclu que l'administration de Numeta G13%E pourrait conduire à un risque plus élevé d'hypermagnésémie. De plus, le PRAC a noté que le risque est encore accru chez les nouveau-nés prématurés parce que leurs reins sont immatures et moins aptes à éliminer le magnésium du corps. Le PRAC a également pris note de la difficulté à identifier les symptômes d'hypermagnésémie chez les nouveau-nés prématurés, raison pour laquelle l'hypermagnésémie ne peut être détectée avant qu'elle n'engendre des complications graves.

Le PRAC a conclu que bien que la teneur en magnésium de Numeta G16%E puisse entraîner un apport en magnésium légèrement supérieur à celui proposé dans certaines lignes directrices, les mesures proposées, y compris la mise à jour des informations sur le produit et la réalisation d'une étude plus approfondie, sont suffisantes pour garantir l'utilisation sûre de ce produit. Les informations sur le produit doivent être révisées en conséquence et les professionnels de santé doivent être informés par écrit du risque potentiel d'hypermagnésémie, qui est accru chez les patients présentant une altération de la fonction rénale et chez ceux dont la mère a reçu une supplémentation en magnésium avant l'accouchement, et des mesures qui doivent être prises pour minimiser le risque. Par ailleurs le PRAC a recommandé qu'une étude soit réalisée pour évaluer plus précisément les taux sanguins de magnésium observés chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans suite à l'utilisation de Numeta G16%E.

Les recommandations du PRAC ayant été approuvées par consensus par le CMDh, elles seront dorénavant mises en œuvre directement dans tous les États membres, conformément à un calendrier convenu.

Informations destinées aux parents et aux aides familiales

- En raison du risque d'hypermagnésémie (taux élevé de magnésium dans le sang), l'autorisation de mise sur le marché de la préparation nutritionnelle Numeta G13%E a été suspendue jusqu'à ce qu'une préparation reformulée soit disponible. Numeta G13%E est administré par voie veineuse afin d'apporter un soutien nutritionnel aux bébés prématurés qui ne peuvent pas être alimentés par voie buccale ou au moyen d'une sonde gastrique.
- La préparation nutritionnelle Numeta G16%E peut continuer à être utilisée chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans. Cependant, le médecin surveillera les taux sanguins de magnésium des enfants avant d'administrer la préparation et par la suite à des intervalles appropriés. Le médecin arrêtera l'administration de Numeta G16%E si les taux de magnésium sont élevés, ou administrera Numeta à une vitesse plus lente.
- L'hypermagnésémie grave est rare mais peut avoir des conséquences cliniques indésirables. Les médecins surveilleront les nouveau-nés et les enfants qui reçoivent Numeta G16%E de manière à déceler les symptômes d'hypermagnésémie, tels que faiblesse, nausées et vomissements, difficultés respiratoires, hypotension (tension artérielle faible) et arythmie (rythme cardiaque irrégulier).
- Pour toute question ou préoccupation, les parents sont invités à s'adresser à leur médecin traitant ou à tout autre professionnel de santé.

Informations destinées aux professionnels de santé

Pour Numeta G13%E:

- Suite à plusieurs rapports faisant état d'hypermagnésémie chez des nourrissons nés avant terme, l'autorisation de mise sur le marché de la préparation nutritionnelle Numeta G13%E a été suspendue jusqu'à ce qu'une préparation reformulée soit disponible. Tant que la suspension de Numeta G13%E est en vigueur, les professionnels de santé doivent avoir recours à des solutions nutritionnelles alternatives qui peuvent comprendre des solutions autorisées standardisées ou préparées individuellement.

Pour Numeta G16%E:

- Le rapport bénéfice/risque de la préparation nutritionnelle Numeta G16%E, utilisée chez les nouveau-nés à terme et chez les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans, demeure positif. Cependant, les professionnels de santé doivent être conscients du risque potentiel d'hypermagnésémie. Ce risque est accru chez les patients présentant une réduction de la fonction rénale, et chez les nouveau-nés dont la mère a reçu une supplémentation en magnésium avant l'accouchement.
- Lors de l'administration de Numeta G16%E, les médecins doivent surveiller les taux sériques de magnésium, ainsi que les autres taux d'électrolytes au début du traitement et par la suite à des intervalles appropriés. Il conviendrait que cela soit fait conformément à la pratique clinique de routine et aux besoins cliniques de chaque patient.
- Les médecins doivent également surveiller les patients de manière à déceler les signes et symptômes d'hypermagnésémie, tels que nausées, vomissements et bouffées vasomotrices, faiblesse générale, insuffisance respiratoire, hypotension et arythmie. Les signes cliniques ne peuvent être identifiables à moins que l'hypermagnésémie ne soit grave.
- En cas d'hypermagnésémie, il convient d'arrêter la perfusion de Numeta G16%E ou de réduire la vitesse de perfusion et de prescrire des fluides, des solutions nutritionnelles et d'électrolytes alternatifs jugés appropriés sur le plan clinique.

Informations supplémentaires relatives à l'examen de la sécurité à l'échelle de l'Union européenne:

- La société fabriquant Numeta a identifié 14 études de cas d'hypermagnésémie associée à Numeta G13%E. Les taux de magnésium sont principalement compris entre 1,025 mmol/l et 1,5 mmol/l et aucun signe clinique ou symptôme n'a été observé pour aucun des cas.
- L'apport parentéral en magnésium approprié chez les nourrissons nés avant terme n'est pas connu avec certitude. Cependant, des lignes directrices largement reconnues ^{1,2} recommandent un apport parentéral en magnésium de 0,15 à 0,25 mmol/kg/jour. La quantité maximale totale homologuée de magnésium qui peut être administrée aux nourrissons nés avant terme à l'aide de Numeta G13%E est de 0,55 mmol/kg/jour, ce qui est supérieur à l'apport recommandé.
- La société a identifié un cas d'hypermagnésémie associée à Numeta G16%E. Ce rapport a été contrecarré par le fait que du magnésium supplémentaire puisse avoir été administré.
- La quantité maximale totale de magnésium qui peut être administrée à des nourrissons nés à terme à l'aide de Numeta G16%E conformément à ses informations sur le produit est de 0,3 mmol/kg/jour. Bien que cette quantité soit incluse dans les recommandations citées dans l'ensemble de la littérature, elle est légèrement supérieure à celle proposée par certaines lignes directrices reconnues ^{1,2,3} (0,15 à 0,25 mmol/kg/jour et 0,2 mmol/kg/jour pour les nourrissons nés à terme jusqu'à l'âge de un an, 0,15 à 0,25 mmol/kg/jour et 0,1 mmol/kg/jour pour les enfants âgés de un à deux ans).

Références:

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.

En savoir plus sur le médicament

Numeta G13%E et Numeta G16%E (glucose, lipide, acides aminés et électrolytes) sont des solutions nutritionnelles parentérales. La nutrition parentérale est le fait d'apporter des nutriments et des fluides par voie intraveineuse à des patients qui ne peuvent pas être alimentés par voie buccale ou par nutrition entérale (utilisation d'une sonde gastrique introduite directement dans l'intestin). La nutrition parentérale est nécessaire chez les nouveau-nés prématurés et chez certains bébés nés à terme afin de prévenir les complications, telles qu'un retard de croissance et des complications respiratoires et de promouvoir le développement normal du cerveau.

Numeta G13%E et Numeta G16%E sont autorisés depuis 2011 dans le cadre de procédures nationales dans les États membres suivants: l'Autriche, la Belgique, la République tchèque, le Danemark, la Finlande, la France, l'Allemagne, la Grèce, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, Malte, les Pays-Bas, la Norvège, la Pologne, le Portugal, l'Espagne, la Suède, le Royaume-Uni.

En savoir plus sur la procédure

L'examen de Numeta G13%E et de Numeta G16%E a été lancé le 13 juin 2013 à la demande de la Suède, au titre de l'article 107i de la directive 2001/83/CE, également connue sous le nom de procédure d'urgence de l'Union.

L'examen a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC). Étant donné que l'examen ne couvre que les médicaments autorisés sur le plan national, la recommandation du PRAC a été transmise au Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté une position définitive. Le CMDh est un organisme de réglementation des médicaments représentant les États membres de l'UE.

La position du CMDh ayant fait l'objet d'un accord par consensus, l'accord sera directement mis en œuvre par les États membres où les médicaments sont autorisés.

Contactez les attachés de presse de l'Agence européenne des médicaments

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tél. +44 (0)20 7418 8427

Courriel: press@ema.europa.eu