



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 settembre 2013  
EMA/564255/2013

## Sospensione di Numeta G13%E e nuove misure di minimizzazione del rischio introdotte per Numeta G16%E

Il Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per i medicinali di uso umano (CMDh), organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati Membri dell'Unione Europea (UE), ha adottato all'unanimità 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 nei bambini prematuri come supporto nutrizionale (nutrizione per via endovenosa o nutrizione parenterale), rimarrà sospeso fino a quando non sarà disponibile una preparazione riformulata.

Per un'altra preparazione nutrizionale per via endovenosa, Numeta G16%E, utilizzata in neonati a termine e bambini fino a 2 anni, il CMDh ha convenuto che il rapporto rischio-beneficio rimane positivo, a condizione che gli operatori sanitari controllino i livelli di magnesio nel sangue dei loro pazienti prima di somministrare la preparazione e successivamente ad intervalli appropriati, in conformità con la pratica clinica di routine e le necessità cliniche del singolo paziente. Nei pazienti in cui i livelli di magnesio nel sangue sono elevati o in cui sono individuati segni di ipermagnesiemia, Numeta G16%E deve essere sospeso o la velocità di infusione ridotta.

Le preparazioni di Numeta sono somministrate per fornire supporto nutrizionale nei bambini che non possono essere alimentati per via orale o con un tubo di alimentazione. Esse contengono nutrienti quali glucosio (zucchero), lipidi (grassi), aminoacidi ed altre importanti sostanze incluso il magnesio.

L'ipermagnesiemia è una condizione grave e i sintomi possono includere debolezza, nausea e vomito, difficoltà di respirazione, ipotensione (bassa pressione sanguigna) e aritmia (battito cardiaco irregolare).

La rivalutazione di Numeta G13%E e Numeta G16%E è stata effettuata dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) a seguito di alcune segnalazioni di ipermagnesiemia (senza sintomi clinici) nei neonati pretermine. Come misura precauzionale, il produttore ha deciso di richiamare volontariamente Numeta G13 E% in tutti i Paesi UE. Il PRAC ha valutato i dati disponibili sul rischio di ipermagnesiemia con le formulazioni Numeta G13% e Numeta G16% E provenienti da studi clinici, da casi post-marketing e dalla letteratura pubblicata e ha preso in esame le linee guida di trattamento attualmente disponibili. 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 un parere.

Dopo aver esaminato le linee guida disponibili e la letteratura di riferimento e 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 ulteriormente aumentato in 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 essa non causi gravi complicazioni.

Per Numeta G16%E, il PRAC ha concluso che, sebbene il contenuto in magnesio possa risultare in un apporto di magnesio che è leggermente superiore a quello indicato in alcune linee guida, le misure proposte, tra cui l'aggiornamento delle informazioni sul prodotto e un ulteriore studio, siano sufficienti a garantire la sicurezza d'uso di questo medicinale. Le informazioni sul prodotto devono essere revisionate di conseguenza e gli operatori sanitari devono essere informati per iscritto del potenziale rischio di ipermagnesiemia, che è aumentato 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 di età a seguito dell'utilizzo di Numeta G16%E.

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

### **Informazioni per genitori e affidatari**

- A causa del rischio di ipermagnesiemia (alti livelli ematici di magnesio), la preparazione nutrizionale Numeta G13%E è stata sospesa fino a quando una preparazione riformulata non sarà disponibile. Numeta G13%E viene somministrata per via endovenosa per fornire supporto nutrizionale nei bambini prematuri che non possono essere alimentati per via orale o con un tubo di alimentazione.
- La preparazione nutrizionale Numeta G16%E può continuare ad essere utilizzata nei neonati e nei bambini a termine fino a 2 anni, tuttavia il medico dovrà monitorare i livelli ematici di magnesio del bambino prima di somministrare la preparazione e successivamente ad intervalli appropriati. Il medico dovrà sospendere Numeta G16%E se i livelli di magnesio sono elevati, o somministrare Numeta ad una velocità di infusione più lenta.
- L'ipermagnesiemia grave è rara ma può avere conseguenze cliniche negative. I medici dovranno monitorare i neonati e bambini che ricevono Numeta G16%E per i sintomi di ipermagnesiemia quali debolezza, nausea e vomito, difficoltà respiratorie e ipotensione (bassa pressione sanguigna) e aritmie (battito cardiaco irregolare).
- I genitori che hanno domande o dubbi dovrebbero parlare con il medico curante o altro professionista sanitario.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

Per Numeta G13%E:

- a seguito di alcune segnalazioni di ipermagnesiemia in neonati pretermine la preparazione nutrizionale Numeta G13%E è stata sospesa fino a quando una preparazione riformulata non sarà disponibile. Nel periodo in cui Numeta G13%E rimane sospesa gli operatori sanitari devono usare soluzioni nutrizionali alternative che possono includere soluzioni standardizzate autorizzate come medicinali o preparate individualmente.

#### Per Numeta G16%E:

- Il rapporto rischio-beneficio della preparazione nutrizionale Numeta G16%E, utilizzata in neonati a termine e bambini fino a 2 anni, rimane positivo. Tuttavia gli operatori sanitari devono essere consapevoli del rischio potenziale di ipermagnesiemia. Questo rischio è aumentato nei pazienti con funzionalità renale ridotta e in neonati le cui madri abbiano assunto supplementi di magnesio prima del parto.
- Nel somministrare Numeta G16%E, il medico dovrà monitorare i livelli ematici di magnesio, insieme ai livelli di altri elettroliti al basale ed ad intervalli appropriati. Ciò in accordo con la pratica clinica di routine e secondo le necessità cliniche del singolo paziente.
- I medici devono inoltre monitorare i pazienti per 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 identificabili a meno che l'ipermagnesiemia non sia grave.
- In caso di ipermagnesiemia, l'infusione di Numeta G16%E deve essere interrotta o la velocità di infusione ridotta e fluidi alternativi, nutrizione ed elettroliti, devono essere prescritti secondo quanto ritenuto clinicamente appropriato.

Ulteriori informazioni riguardanti la rivalutazione di sicurezza condotta a livello europeo:

- 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 e in nessuno dei casi sono stati riportati segni o sintomi clinici.
- Il livello adeguato di assunzione di magnesio parenterale nei neonati pretermine è incerto. Tuttavia, le linee guida largamente riconosciute <sup>1,2</sup> 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 0,55 mmol/kg/die, che è al di sopra di questa quantità raccomandata.
- L'azienda ha individuato un caso di ipermagnesiemia associato a Numeta G16%E. Questa segnalazione è difficilmente valutabile per il fatto che è stata somministrata un' addizionale quantità di magnesio.
- L'apporto totale massimo di magnesio che può essere assunto da neonati a termine con la somministrazione di Numeta G16%E secondo le informazioni di prodotto è di 0,3 mmol/kg/die. Sebbene questa quantità rientri nell'intervallo raccomandato riportato in letteratura, essa è leggermente superiore rispetto a quanto suggerito da alcune linee guida accreditate <sup>1,2,3</sup> (0,15-0,25 mmol/kg/die e 0,2 mmol/kg/die per neonato a termine di 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 nell'uso di sostanze nutritive e fluidi somministrati per via endovenosa a pazienti che non possono essere alimentati per via orale o per nutrizione enterale (somministrata direttamente nell'intestino con l'impiego di un tubo di alimentazione). Il supporto nutrizionale nei neonati prematuri e in alcuni neonati a termine è necessario per prevenire complicazioni, quali ritardo di crescita e complicazioni respiratorie e per promuovere lo sviluppo normale del cervello.

Numeta G13%E e Numeta G16%E sono stati autorizzati dal 2011 tramite procedure di tipo nazionale 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**

La rivalutazione di Numeta G13%E e Numeta G16%E è stata avviata il 13 giugno 2013 su richiesta della Svezia, ai sensi dell'articolo 107i della direttiva 2001/83/CE, nota anche come procedura comunitaria urgente.

La revisione è stata effettuata dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Dal momento che la rivalutazione riguarda medicinali autorizzati a livello nazionale, la raccomandazione del PRAC è stata trasmessa al Gruppo di coordinamento per il mutuo riconoscimento e le procedure decentrate per i medicinali di uso umano (CMDh) che ha adottato un'opinione definitiva. Il CMDh è un organismo di regolamentazione dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'Unione Europea.

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