

## NOTE TECHNIQUE PRO PHARMACOPOEA N° 1271

### NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE

*Les patients sous nutrition parentérale administrée de manière chronique peuvent être exposés à un risque de toxicité lié à l'accumulation de l'aluminium dans les organes cibles tels que les os, le foie et le système nerveux central. Ce risque est déterminant pour les insuffisants rénaux ou les patients dont la fonction rénale est immature comme les nouveau-nés prématurés.*

*Les principales sources d'apport d'aluminium présent dans les solutions de nutrition parentérale sont les matières premières constituant les solutés, les contenants en verre utilisés pour leur conditionnement ainsi que l'eau pour préparations injectables utilisée pour les dilutions.*

*Il n'existe actuellement aucune norme européenne fixant la quantité maximale d'aluminium autorisée dans les solutions de nutrition parentérale.*

*La monographie « PREPARATIONS PARENTERALES (0520) » de la Pharmacopée Européenne précise dans sa rubrique DÉFINITION que « Dans le cas de préparations parentérales destinées à des traitements chroniques ou à l'alimentation parentérale totale, il convient de fixer des limites de teneur appropriées pour certains composants ou éléments spécifiques, en prenant en compte leur toxicité à long terme ».*

*Ce projet de texte propose une méthodologie pour mettre en application cette recommandation.*

*Par ailleurs, la monographie « RECIPIENTS DE VERRE POUR USAGE PHARMACEUTIQUE (3.2.1.) » de la Pharmacopée Européenne indique que « La nature du récipient choisi pour une préparation donnée doit être telle que le matériau ne relargue pas de substances en quantité susceptible d'affecter la stabilité de la préparation ou de présenter un risque de toxicité. Dans certains cas justifiés, il peut être nécessaire de disposer d'informations complémentaires détaillées sur la composition du verre afin de pouvoir évaluer les risques potentiels en traitement chronique ou sur des groupes de patients vulnérables ».*

*Cependant il convient de noter que la monographie « EAU POUR PREPARATIONS INJECTABLES (0169) » de la Pharmacopée Européenne fixe une limite en aluminium de 10 ppb dans le cadre d'une utilisation pour la dialyse.*

*Ce projet de texte a pour objectif de déterminer la quantité d'aluminium apportée par les préparations de nutrition parentérale afin de limiter le risque d'exposition du patient. L'estimation de la dose, réalisée au moyen d'un calcul théorique avant l'administration au patient, se base sur les apports en aluminium provenant des différents produits intermédiaires entrant dans la composition finale de la préparation.*

*Les produits intermédiaires sont des spécialités pharmaceutiques. Une distinction est faite selon leur volume de conditionnement (après reconstitution dans le cas de poudres).*

*Une recommandation sur la limite toxicologique en aluminium est en cours d'élaboration afin d'orienter l'avis décisionnel du prescripteur suite à l'estimation de la quantité d'aluminium dans la préparation finale.*

*Il est rappelé que lorsque les préparations de nutrition parentérale sont réalisées dans un établissement de santé autorisé, le Guide des Bonnes Pratiques de Préparation de l'ANSM en vigueur doit être respecté. Dans le cas où ces préparations sont fabriquées par un établissement pharmaceutique autorisé, celui-ci doit se conformer aux Bonnes Pratiques de Fabrication.*

*Ce projet de texte a été élaboré à partir des discussions issues des différents groupes de travail français et européens qui ont été en charge de ce sujet, des données scientifiques internationales disponibles, d'une campagne nationale de contrôle de produits de nutrition parentérale réalisée par le Laboratoire de Contrôle de l'ANSM ainsi que d'une étude hospitalière française menée sur des nouveau-nés sous nutrition parentérale.*

*À partir de la date de mise en application du texte définitif, les utilisateurs disposeront d'un délai de 6 mois pour se mettre en conformité avec les exigences requises.*

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

## ALUMINIUM DANS LES SOLUTIONS DE NUTRITION PARENTÉRALE

Ce chapitre général a pour but de prendre en considération la quantité d'aluminium apportée par les préparations de nutrition parentérale afin de limiter le risque d'exposition du patient.

Il s'adresse aux fabricants de produits de nutrition parentérale pour la détermination de la quantité d'aluminium présente dans les spécialités disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché et aux prescripteurs et pharmaciens des unités hospitalières autorisées, pour l'estimation de la dose d'aluminium administrée aux patients.

### SPÉCIFICATIONS

Les exigences se présentent sous forme :

- d'une concentration limite en aluminium à ne pas dépasser pour les spécialités pharmaceutiques de nutrition parentérale autorisées et conditionnées en grand volume, soit pour un conditionnement de contenance nominale  $\geq 100$  mL :
  - la concentration maximale à péremption déterminée sur au moins 3 lots fabriqués selon le même procédé de fabrication, doit être inférieure ou égale à  $25 \mu\text{g/L}$ ,
  - la mention « Aluminium  $\leq 25 \mu\text{g/L}$  » doit figurer sur l'étiquette de chaque flacon.
- d'une obligation d'indication de la concentration en aluminium pour les spécialités pharmaceutiques de nutrition parentérale autorisées et conditionnées en petit volume, soit pour un conditionnement de contenance nominale  $\leq 100$  mL :
  - la concentration maximale à péremption obtenue sur au moins 3 lots fabriqués selon le même procédé de fabrication doit être déterminée,
  - cette concentration exprimée en  $\mu\text{g/L}$  doit figurer sur l'étiquette de chaque flacon.
- d'une concentration limite en aluminium à ne pas dépasser pour l'eau pour préparations injectables utilisée lors des éventuelles dilutions des spécialités pharmaceutiques conduisant à la préparation finale :
  - la concentration en aluminium doit être identique à celle fixée par la Pharmacopée européenne pour une utilisation en dialyse, soit inférieure ou égale à  $10 \mu\text{g/L}$ .

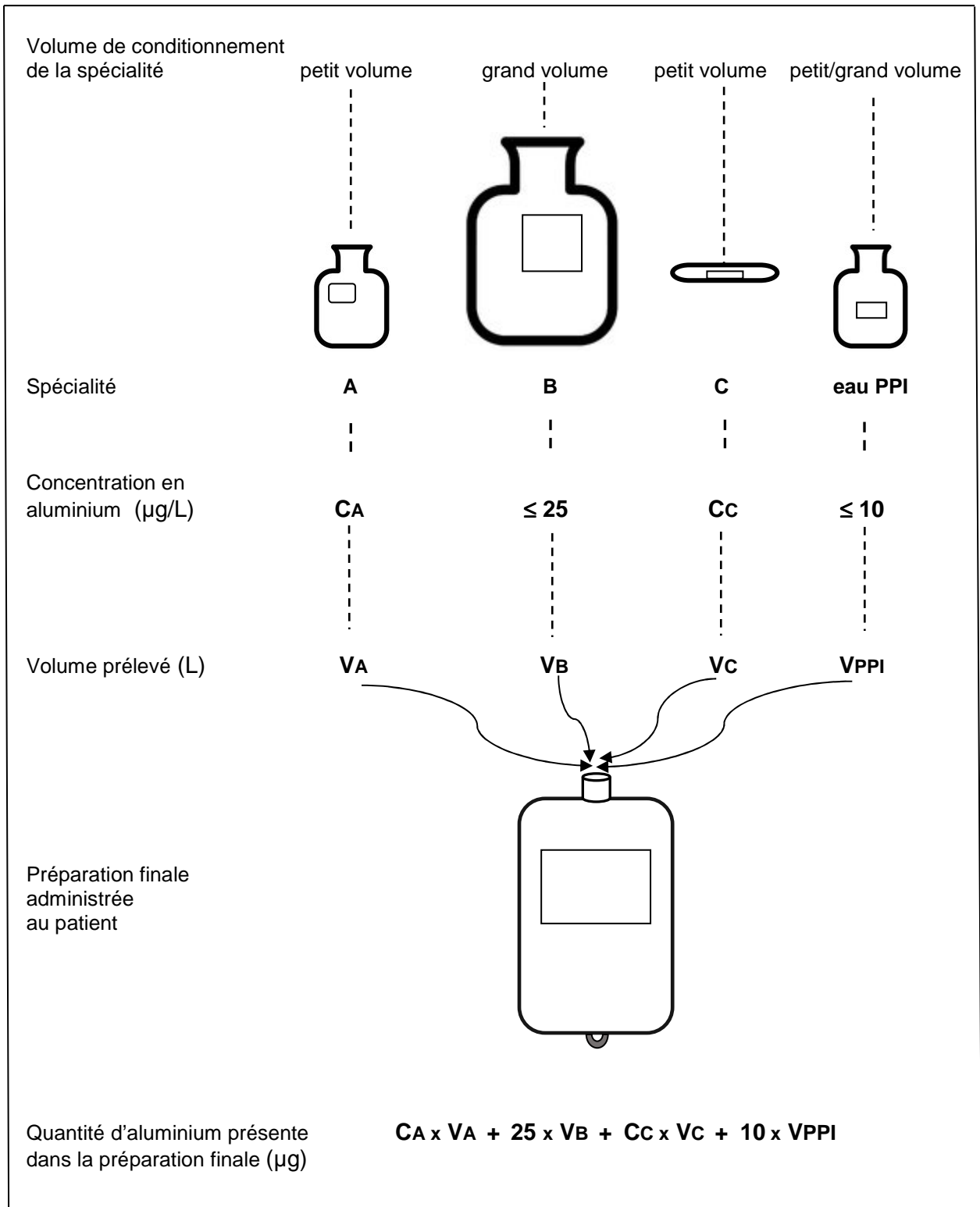
### ESTIMATION DE LA QUANTITÉ D'ALUMINIUM THÉORIQUE À LAQUELLE EST EXPOSÉE UN PATIENT SOUS NUTRITION PARENTÉRALE

Un calcul théorique de la quantité d'aluminium présent dans la poche de nutrition parentérale à administrer au patient est requis. Ce calcul se base sur les quantités d'aluminium apportées par chaque produit introduit dans la préparation finale (cf. schéma ci-après).

La valeur trouvée est une estimation de la dose qui sera administrée au patient.

---

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*



*Exemple d'estimation de la quantité d'aluminium maximale présente dans une préparation de nutrition parentérale réalisée à partir de deux spécialités de petit volume (A et C), d'une spécialité de grand volume (B) et d'eau PPI.*

*Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.*

**Pharmacopée française**