

II lisa

Teaduslikud järeldused ja järelduste alused

Teaduslikud järeldused ja järelduste alused

Pärast tutvumist Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamise komitee 5. septembri 2013. aasta soovitusetega Numeta G13%E ja Numeta G16%E kohta nõustub inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste teaduslike järelduste ning järelduste alustega, mis on toodud allpool.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte: Numeta G13%E ja Numeta G16%

Numeta G13%E ja Numeta G16%E on tööstuslikult toodetud kuumsteriliseeritud parenteraalse toitmise lahused (glükoos, lipiidid, aminohapped ja elektrolüüdid). Numeta G13%E on spetsiaalselt välja töötatud enneaegsete vastsündinute jaoks, kelle suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kelle puhul see on ebapiisav või vastunäidustatud. Numeta G16%E on näidustatud ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud. Numeta on saanud 18 Euroopa riigis müügiloa detsentraliseeritud menetluse kaudu.

Parenteraalne toitmine tähendab makrotoitainete, elektrolütide, mikrotoitainete ja vedeliku intravenoosset manustamist, et tagada nende patsientide lisatoitmine, keda ei saa suu kaudu või enteraalsel teel toita. Parenteraalse toitmise lahuseid manustatakse perifeerse või tsentraalse veenikateetri kaudu. Parenteraalne toitmine on teatud juhtudel hädavajalik ja parenteraalse toitmise lahuse ettevalmistamiseks ning manustamiseks on kasutusel erinevad meetodid.

Numeta G13%E ja Numeta G16%E esmase müügiloa taotluse toetuseks esitati prospektiivse mitmekeskuselise mittevõrdleva avatud III faasi uuringu (Ped3CB/P01/06/MuB) tulemused. Uuringu esmane eesmärk oli saada igapäevast teavet Numeta tootevaliku toodete ohutuse kohta nende praktilisel terapeutilisel kasutamisel uuringu 5 päeva ja määratlemata pikkusega raviperioodi vältel enneaegsetel vastsündinutel. Kokkuvõttes leidis lastekliiniku personal, et Numeta käsitlemine ning selle kasutamise lihtsus ja aeg alates väljakirjutamisest kuni infusioonini olid vastuvõetavad. Efektiivsuse hindamise osas leiti, et Numeta erinevate ravimvormide kasutamine oli seotud patsientide kehakaalu säilitamise või suurenemisega.

Numeta toodetega seotud ohutusprobleemid esimeses müügiloa taotluses ja riskijuhtimiskavas olid vead ravimi manustamisel, Numeta kasutamine patsientidel, kes olid ravimi mõne koostisosa suhtes ülitundlikud, Numeta kasutamine raskete ainevahetushaigustega patsientidel, veenikateetriga seotud infektsiooni ja sepsisega patsientidel ning toitmise taasalusustamise sündroomiga patsientidel, Numeta kasutamine teatud organipuudulikkusega patsientidel ning ekstravasatsiooni ja perifeerse veeni tromboflebiidiga patsientidel. Neid riske peetakse Euroopa pediatrilise gastroenteroloogia, hepatoloogia ja toitumise ühingu (ESPGHAN) ning Euroopa toitumise ja metabolismi kliinilise ühingu (ESPEN) ühise seisukohadokumendi kohaselt laste parenteraalse toitmise üldisteks tüsistusteks.

Numeta G13%E kasutamisel tuvastati uus ohutusprobleem, mis põhines müügiloa hoidja tõstatatud ohusignaalil pärast teadete saamist hüpermagneseemia juhtude kohta enneaegsetel vastsündinutel. Selleks, et ära hoida võimalikku kahju enneaegsetele vastsündinutele, otsustas müügiloa hoidja toote turult tagasi võtta.

Võttes arvesse kahtlusi Numeta G13%E magneesiumisisalduse sobivuse suhtes ja selle kliinilisi tagajärgi, samuti teadmatust võimalike alternatiivide olemasolust Euroopa Liidu liikmesriikides, teavitas Rootsi pädev asutus direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohaselt Euroopa Ravimiametit vajadusest teha kiireloomuline hindamine ja paluda ravimiohutuse riskihindamise komiteel esitada Numeta G13% kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta oma arvamus.

Kuigi Numeta G16%E kohta ei ole kõrvalnähtude teateid saadud, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee oma 2013. aasta juuni kohtumisel kaasata menetlusse ka selle toote

magneesiumisisalduse ja kasutamise tõttu vastsündinutel ning kuni 2 aasta vanustel väikelastel, kellel võib samuti esineda risk hüpermagneseemia tekkeks.

Kooskõlas Euroopa Komisjoni muudetud määruse 1901/2006 artikli 6 lõike 1 punktiga d küsiti hindamise raames Numeta kohta ka Euroopa Ravimiameti pediaatriakomitee arvamust.

Kliiniline ohutus

Müügiloa hoidja tuvastas kõrvalnähtude üldises andmebaasis 14 teadet hüpermagneseemiast või vere magneesiumisisalduse suurenemisest seoses Numeta G13%E kasutamisega ja 1 teate seoses Numeta G16% kasutamisega.

Teatatud juhtudel oli vere magneesiumisisaldus valdavalt vahemikus 1,025 mmol/l kuni > 1,5 mmol/l, kusjuures suuremast sisaldusest kui 1,2 mmol/l oli teatatud 9 juhul 14-st ja ühel juhul oli magneesiumisisalduseks märgitud > 1,5 mmol/l.

Hüpermagneseemiaga seotud kliinilistest sümptomitest ei olnud Numeta G13%E ega Numeta G16%E kasutamisel teatatud.

Magneesium on tähtis elektrolüüt, eriti enneaegsetel vastsündinutel. Magneesium täidab inimese organismis mitmeid olulisi funktsioone: näiteks on see kaastegur DNA ja valkude sünteesis, oksüdatiivsel fosforüülimisel, ensüümide toimes ja kõrvalkilpnäärme hormooni sekretsiooni reguleerimisel (Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils *et al.*, 1999). Magneesium etendab kriitilise tähtsusega osa ka normaalse närvi- ja lihaskontsaktsiooni säilitamisel, südame erutusjuhtivuses, neuromuskulaarses ülekandes, lihaskontsaktsioonides, vasomotoorse toonuse säilitamisel ning tasakaalustatud immuunvastuses (Brandao *et al.*, 2013).

On tõendatud, et magneesium parandab enneaegsetel vastsündinutel sünnijärgset neuroloogilist staatust, kui seda antakse enne sünnitust emale (Doyle *et al.*, 2010), samuti arvatakse, et magneesiumil on neuroprotektiivne toime ka muudes olukordades.

Uuringutes, milles on hinnatud magneesiumisisaldust enneaegsetel vastsündinutel, on ajaliste vastsündinutega võrreldes leitud suurem magneesiumisisaldus, mis näitab, et vereplasma magneesiumisisaldus võib olla pöördvõrdelises seoses somaatilise küpsusastmega (Ariceta *et al.*, 1995; Tsang *et al.*, 1970). Üldiselt on enamikus uuringutes, milles mõõdeti vereplasma magneesiumisisaldust enneaegsetel vastsündinutel, ajalistel vastsündinutel ja lastel, olnud tulemus alla 1 mmol/l.

Enamikul hüpomagneseemiaga patsientidest ei ole täheldatud ägedaid sümptomeid, sellegipoolest võib hüpomagneseemia põhjustada osteoporoosi ning on korrelatsioonis raskema põletiku ja metaboolse sündroomiga. Raske hüpomagneseemia esineb harva, see võib põhjustada krampe, uimasust, südamevatsakeste defibrillatsiooni, hüpokaleemiat ja hüperkaleemiat (Whang *et al.*, 1994). Seetõttu on põhjendatud, et enneaegsetele vastsündinutele ettenähtud toitmislahus sisaldab ühe elektrolüüdina magneesiumi, ent see peab olema tasakaalustatud, nii et magneesiumisisaldus veres püsiks füsioloogilises vahemikus.

Hüpermagneseemia on raske kliiniline seisund, mis võib põhjustada üldist nõrkust, hingamispuudulikkust, hüpotensiooni ja südame rütmihäireid (eriti juhul, kui seda ei ole võimalik vastsündinu/lapse kliinilise seisundiga põhjendada). Hüpermagneseemia võib põhjustada ka mittespetsiifilisi sümptomeid nagu iiveldus, oksendamine ja nahapunetus. Tuleb märkida, et kliinilised nähud võivad avalduda üksnes raske hüpermagneseemia korral.

Hüpermagneseemia varane diagnoosimine ja ravi võib aidata ära hoida või minimeerida eluohtlike tüsistuste tekkevõimalust, samas jääb suurem osa kerge hüpermagneseemiaga patsientidest ilmselt kindlaks tegemata, sest vere magneesiumisisalduse määramine ei kuulu enamasti rutiinse kliinilise praktika hulka.

Peamised magneesiumi homöostaasi reguleerivad organid on neerud ja neerufunktsiooni halvenemine on laste hüpermagneseemia peamine põhjus (Ali *et al.*, 2003). Vastsündinutel võib hüpermagneseemia olla tingitud ka suuremast magneesiumikoormusest, näiteks juhul, kui emale on preeklampsia tõttu manustatud magneesiumsulfaati, samuti vastsündinul kasutatava magneesiumravi tõttu või enneaegsusest ja asfüksiast tingitud magneesiumi vähenenud eritumise korral (Hyun *et al.*, 2011).

Numeta G13%E

Numeta G13%E on näidustatud enneaegsete vastsündinute parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud.

Numeta G13%E magneesiumisisaldus on 0,43 mmol 100 ml kohta. Selleks, et kolmandal elupäeval saada 4 g aminohappeid kg kehakaalu kohta ööpäevas, saab enneaegne vastsündinu ühtlasi 127,7 ml magneesiumi kg kehakaalu kohta ööpäevas ehk 0,55 mmol magneesiumi kg kehakaalu kohta ööpäevas. Numeta G13%E kasutamisel saadav magneesiumikogus on suurem, kui on soovitatud Ameerika parenteraalse ja enteraalsete toitumise ühingu (ASPEN) ja ESPGHAN-i/ESPEN-i enneaegsetele vastsündinutele mõeldud juhistes (vastavalt 0,15–0,25 mmol/kg ööpäevas ja 0,13–0,25 mmol/kg ööpäevas).

Võttes arvesse Numeta G13% kasutamisel teatatud hüpermagneseemia juhtude arvu, sihtrühma patsientide haavatavust, raskusi hüpermagneseemia kliiniliste sümptomite kindlakstegemisel selles patsiendipopulatsioonis ja magneesiumisisaldust Numeta G13%E-s võrreldes asjakohastes juhistes ning kirjanduses soovitatud magneesiumikogustega, otsustas müügiloa hoidja, et toote koostist tuleb muuta.

Võttes arvesse kõiki olemasolevaid tõendeid, sealhulgas pediaatriakomitee nõuannet, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et hüpermagneseemia riski komplitseerivad sümptomite kindlakstegemise kliiniline keerukus selles patsiendipopulatsioonis ja asjaolu, et vastsündinutel on magneesiumi renaalne kliirens vähenenud. See toob kaasa võimaluse, et suurenenud magneesiumisisaldus võib püsida pika aja vältel (Mittendorf *et al.*, 2001).

Seetõttu ei ole praeguse ravimvormi kasulikkuse ja riski tasakaal soodne. Sellepärast soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee toote müügiloa peatada ja Numeta G13%E koostist muuta, nii et selle magneesiumisisaldus põhineks selle valdkonna uusimatel teadmistel.

Numeta G16%E

Numeta G16%E on näidustatud ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud.

ESPEN-i/ESPGHAN-i juhised soovitavad väiksemat magneesiumitarbimist nii 0–12-kuulistele imikutele (0,2 mmol/kg ööpäevas) kui ka 1–13-aastastele lastele (0,1 mmol/kg ööpäevas).

Numeta G16%E maksimaalse annuse korral 96,2 ml/kg ööpäevas saadakse sellest magneesiumi 0,3 mmol/kg ööpäevas, mis ületab soovitatava sisalduse. Seetõttu on eelkõige halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel ravimi kasutamisel hüpermagneseemia risk.

Siiani on Numeta G16%E kasutamisel teatatud ainult ühest hüpermagneseemia juhust (magneesiumisisaldus 1,14 mmol/l), kuid selles oli kaasmõjutav tegur: lisaks Numeta G16%E-le manustati täiendavalt magneesiumi. Muudest kõrvalnähtudest peale nimetatud hüpermagneseemia juhu ei teatatud. Peale selle võivad pediaatriakomitee viidatud andmete kohaselt olla laste magneesiumisisalduse normväärtused seni arvatust suuremad (Kanada laborialgatus laste

normväärtuste kohta (CALIPER)¹). Seega võib kokkuvõtteks öelda, et Numeta G16%E kohta ei ole teateid hüpermagneeseemia kaasmõjudeta juhtudest, tõendid tervisekahjustustest puuduvad ja pediatrilised magneesiumisisalduse normväärtused võivad olla seni arvatust suuremad.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse ka Numeta G16%E ja Numeta G13%E näidustatud sihtrühmade erisust ning asjaolu, et ajalised vastsündinud ja kuni kaheaastased lapsed on nefrogeense arengu (neerufunktsiooni arengu) poolest küpsemad. Kuigi glomerulaarne ebaküpsus esimestel elukuudel pärast sündi püsib ja ebaküpsete neerude adaptatsioonivõime on elektrolüütide liigsete koguste manustamise korral piiratud; seda riski peaks vähendama seerumi magneesiumisisalduse jälgimine: tehakse kindlaks magneesiumi algsisaldus ja hilisemate järelkontrollide sagedus määratakse patsiendi kliinilise seisundi põhjal ning rutiinses kliinilises praktikas. Ravimiteavet tuleb ajakohastada, et teavitada tervishoiutöötajaid hüpermagneeseemia võimalikust riskist ja nõustada neid magneesiumisisalduse jälgimises, eelkõige haavatavamate patsientide alamrühmade korral.

Hüpermagneeseemia risk ja kõik meetmed, mida peetakse selle riski leevendamiseks tarvilikuks (st ülalpool kirjeldatud kokkulepitud täiendav ravimiohutusala tegevus ja riskivähendusmeetmed, näiteks tervishoiutöötajate teatis ja muudatused ravimiteabes) peavad olema kajastatud läbivaadatud riskijuhtimiskavas, mis peab sisaldama ka riskivähendusmeetmete efektiivsuse hindamise ettepanekuid.

Otsustati, et lisaks nimetatud meetmeile peab müügiloa hoidja tegema prospektiivse mittesekkuva müügiloa väljastamise järgse ohutusuuringu, et hinnata Numeta G16%E-ga rutiinses kliinilises praktikas ravitavate ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste vereplasma magneesiumisisaldust.

Praegu olemasoleva teabe kohaselt on Numeta G16%E kasulikkuse ja riski tasakaal jätkuvalt soodne, kui ravimiteabesse lisatakse täiendavad hoiatused ning rakendatakse kokkulepitud täiendavaid ravimiohutusala tegevusi ja riskivähendusmeetmeid.

Üldine järeldus ja müügilubade tingimused

Numeta G13%E

Olles läbi vaadanud kõik müügiloa hoidja esitatud kirjalikud andmed, sidusrühma esitatud andmed ja pediatriakomitee nõuande, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Numeta G13%E kasulikkuse ja riski tasakaal kasutamisel enneaegsete vastsündinute parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud, ei ole enam soodne.

Seetõttu soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee peatada Numeta G13%E müügiloa.

Müügiloa peatamise lõpetamiseks peab müügiloa hoidja muutma toote koostist, nii et selle magneesiumisisaldus põhineks kõige uuematel antud valdkonna teadmistel.

Numeta G16%E

Olles läbi vaadanud kõik müügiloa hoidja esitatud kirjalikud andmed, sidusrühma esitatud andmed ja pediatriakomitee nõuande, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et:

- a. müügiloa hoidjad peavad spondeerima müügiloa väljastamise järgse ohutusuuringu läbiviimist koos uuringu tulemuste järelkontrolli hindamisega;
- b. müügiloa hoidjad peavad võtma riskivähendusmeetmeid;

¹ Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals, http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, accessed 29/08/2013

c. müügilubasid tuleb muuta.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et asjaomastele tervishoiutöötajatele tuleb saata teatis, et teavitada neid käesoleva hindamise tulemustest.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas samuti, et 3 kuu jooksul pärast menetluse lõppu peab müügiloa hoidja esitama läbivaadatud riskijuhtimiskava, sealhulgas riskivähendamismeetmete efektiivsuse hindamise ettepanekud. Samuti tuleb läbi viia prospektiivne mittesekkuv müügiloa väljastamise järgne ohutusuuring, et hinnata Numeta G16%E-ga rutiinses kliinilises praktikas ravitavate ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste vereplasma magneesiumisisaldust. Müügiloa hoidja peab esitama ülalmainitud uuringu plaani, lisades selle läbivaadatud riskijuhtimiskavva.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et Numeta G16%E kasulikkuse ja riski tasakaal kasutamisel ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud, on jätkuvalt soodne, kui ravimiteabesse lisatakse täiendavad hoiatused ning rakendatakse kokkulepituid täiendavaid ravimiohutusalasid tegevusi ja riskivähendusmeetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Numeta G13%E

Võttes arvesse, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohaselt Numeta G13%E menetlust;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse ja turustamisjärgse kogemuse andmed Numeta G13%E ohutuse ning efektiivsuse kohta, eelkõige seoses hüpermagneesemia riskiga, samuti sidusrühma esitatud andmed ja pediaatriakomitee nõuande;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas magneesiumi osa enneaegsete vastsündinute arengus ja vaatas üle kõik olemasolevad hüpermagneesemia riski andmed selles patsiendipopulatsioonis, olemasolevad kliinilised suunised magneesiumi parenteraalse manustamise kohta enneaegsetele vastsündinutele ja magneesiumisisalduse Numeta G13%E praeguses ravimvormis;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas, et Numeta G13%E manustamisel enneaegsetele vastsündinutele esineb hüpermagneesemia tekke risk.

Arvestades hüpermagneesemiaga seotud ohutusprobleeme ravimi kasutamisel haavatavas patsientide sihtrühmas (enneaegsed vastsündinud), mis tulenevad magneesiumisisaldusest Numeta G13%E praeguses ravimvormis, ning võttes arvesse teatatud juhtumeid ja olemasolevaid tõendeid kirjandusest ja juhustest, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et vastavalt direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 116 ei ole Numeta G13%E kasulikkuse ja riski tasakaal enam soodne, kui ravimit kasutatakse enneaegsete vastsündinute parenteraalseks toitmiseks juhtudel, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud, ei ole .

Seetõttu soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107j lõike 3 kohaselt peatada Numeta G13%E müügiloa.

Müügiloo peatamise otsuse lõpetamiseks peavad riikide pädevad asutused veenduma, et müügiloo hoidja on täitnud järgmised tingimused.

Müügiloo hoidja peab muutma toote koostist, nii et selle magneesiumisisaldus põhineks kõige uuematel antud valdkonna teadmistel (vt lisa III „Müügilubade peatamise lõpetamise tingimused”).

Numeta G16%

Võttes arvesse, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107i kohaselt Numeta G16%E küsimust;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse ja turustamisjärgse kogemuse andmed Numeta G16%E ohutuse ja efektiivsuse kohta, eriti hüpermagneesemia riski osas, samuti sidusrühma esitatud andmed ja pediatriakomitee nõuande;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed hüpermagneesemia riski kohta ajalistel vastsündinutel ja kuni kaheaastastel lastel;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas magneesiumi osa ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste arengus, vaatas üle kõik olemasolevad hüpermagneesemia riski andmed selles patsiendipopulatsioonis ja olemasolevad kliinilised suunised magneesiumi parenteraalse manustamise kohta ajaliste vastsündinutele ja kuni kaheaastastele lastele ning magneesiumisisalduse Numeta G16%E praeguses ravimvormis;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee on arvamisel, et Numeta G16%E manustamisel ajaliste vastsündinutele ja kuni kaheaastastele lastele esineb hüpermagneesemia tekke risk, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel ja vastsündinutel, kelle emadele manustati enne sünnitust täiendavalt magneesiumi;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas olemasolevate ohutuisandmete alusel, et Numeta G16%E kasulikkuse ja riski soodsa tasakaalu säilitamiseks ravimi kasutamisel ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud, tuleb ravimiteabesse lisada täiendavad hoiatused hüpermagneesemia riski kohta;
- peale selle tuleb rutiinse kliinilise praktika kohaselt ja iga individuaalse patsiendi kliiniliste vajaduste järgi kontrollida magneesiumisisaldust ravi alguses ja seejärel sobivate ajavahemike tagant. See on eriti tähtis nende patsientide puhul, kellel on hüpermagneesemia tekke suurem risk, näiteks halvenenud neerufunktsiooniga patsiendid, samuti patsiendid, kes saavad teisi ravimeid, mis suurendavad hüpermagneesemia tekkeriski, või patsiendid, kes saavad magneesiumi muudest allikatest, sealhulgas vastsündinud, kelle emadele on sünnituseelses perioodis hiljuti manustatud magneesiumi. Kui seerumi magneesiumisisaldus on suurenenud, tuleb Numeta G16%E infusioon patsiendi kliinilise seisundi alusel ja ohutuskaalutlustel kas katkestada või infusiooni kiirust vähendada;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas samuti, et tuleb võtta täiendavad riskivähendusmeetmeid, näiteks tervishoiutöötajate teavitamine. Lepiti kokku tervishoiutöötajate teatise sisu koos selle väljasaatmise ajakavaga;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee otsustas samuti, et tuleb läbi viia prospektiivne mittesekkuv müügiloo väljastamise järgne ohutusuuring, et hinnata Numeta G16%E-ga rutiinse kliinilises praktikas ravitavate ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste vereplasma magneesiumisisaldust.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee kokkuvõttes, et Numeta G16%E kasulikkuse ja riski tasakaal kasutamisel ajaliste vastsündinute ja kuni kaheaastaste laste parenteraalseks toitmiseks, kui suukaudne või enteraalne toitmine ei ole võimalik või kui see on ebapiisav või vastunäidustatud, on jätkuvalt soodne, kui ravimiteabesse lisatakse täiendavad hoiatused ning rakendatakse kokkulepitud täiendavaid ravimiohutusalasid tegevusi ja riskivähendusmeetmeid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovib direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107j lõike 3 kohaselt konsensuslikult, et:

- a. müügiloo hoidjad peavad spondeerima müügiloo väljastamise järgset ohutusuuringu ja uuringu tulemuste järelkontrolli hindamist (vt V lisa „Müügilubade tingimused”);
- b. müügiloo hoidjad peavad võtma riskivähendusmeetmeid;
- c. Numeta G16%E müügilube tuleb muuta (vastavalt IV lisa sätetatud ravimiteabe muudatustele).

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma nõustumine

Pärast direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohast tutvumist ravimiohutuse riskihindamise komitee 5. septembri 2013. aasta soovustega jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm üksmeelsele otsusele peatada Numeta G13%E müügiluba. Numeta G13%E müügilubade peatamise otsuse lõpetamise tingimused on III lisa. Selleks, et hõlbustada nende elluviimist riiklikul tasandil, otsustas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm, et tuleks selgitada asjakohast jälgimismenetlust, mida kasutada Numeta G13%E müügilubade peatamise lõpetamiseks, ja täiendas seetõttu III lisa järgmise lausega:

„Müügiloo hoidja peab koos viiteliikmesriigiga kokku leppima sobiva menetluse, mida kasutada müügilubade peatamise lõpetamise tingimuste täitmiseks.”

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm jõudis samuti üksmeelsele otsusele muuta Numeta G16%E müügilubade tingimusi, mis on sätestatud IV lisa ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavates osades, nagu on ette nähtud V lisa.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma otsuse elluviimise ajakava on toodud VI lisa.