

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de conclusies

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de conclusies

Gezien de aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van 5 september 2013 met betrekking tot Numeta G13%E en Numeta G16%E, stemt de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) als volgt in met de algehele wetenschappelijke conclusies en de daarin beschreven redenen voor de conclusies van het PRAC:

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Numeta G13%E en Numeta G16%E door het PRAC

Numeta G13%E en Numeta G16%E zijn industrieel vervaardigde, met hitte gesteriliseerde oplossingen voor parenterale voeding (glucose, lipiden, aminozuren en elektrolyten). Numeta G13%E is specifiek ontworpen voor premature pasgeboren zuigelingen voor wie orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is. Numeta G16%E is geïndiceerd voor parenterale voeding bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is. Numeta is in Europa in 18 landen geregistreerd via de gedecentraliseerde procedure (DCP).

Parenterale voeding (PV) is het gebruik van intraveneuze macronutriënten, elektrolyten, micronutriënten en vloeistoffen om voedingsondersteuning te verschaffen voor patiënten die niet kunnen worden gevoed door middel van orale of enterale voeding. PV-oplossingen worden geleverd via een perifere of centrale veneuze katheter. Parenterale voeding is in bepaalde situaties essentieel, en er zijn verschillende methoden beschikbaar voor de bereiding en levering.

De aanvankelijke aanvraag voor Numeta G13%E en Numeta G16%E werd ondersteund door een prospectief, multicentrisch, niet-vergelijkend open-label fase 3-onderzoek (Ped3CB/P01/06/MuB). De primaire doelstelling van dit onderzoek was het verstrekken van dagelijkse informatie over de veiligheid van de werking van het scala aan Numeta-producten dat in de praktijk therapeutisch werd gebruikt gedurende de 5 dagen van het onderzoek, en gedurende een optionele behandelingsperiode bij premature pasgeboren zuigelingen. In het algemeen oordeelde kindergeneeskundig klinisch personeel dat Numeta aanvaardbaar was in termen van hantering, gebruiksgemak en tijd van voorschrijven tot infusie. In termen van metingen van de werkzaamheid waren de verschillende Numeta-formuleringen in staat om het lichaamsgewicht te handhaven of te verhogen.

De bedenkingen omtrent de veiligheid van Numeta-producten, zoals samengevat in de aanvankelijke aanvraag en het risicobeheerplan, omvatten fouten bij geneesmiddeltoediening, gebruik van Numeta bij patiënten met overgevoeligheid voor een van de componenten, gebruik van Numeta bij patiënten met ernstige metabolische ziekte, kathetergerelateerde infectie en sepsis, refeeding-syndroom, gebruik van Numeta bij patiënten met bepaalde orgaanverslechtingen en extravasatie en tromboflebitis wanneer het perifeer wordt toegediend. Deze risico's worden geacht algemene complicaties van het gebruik van PV te zijn, zoals samengevat in het gezamenlijke artikel over kindergeneeskundige PV van de European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) en de Europese vereniging voor klinische voeding en metabolisme (ESPEN).

Een nieuw veiligheidsprobleem met Numeta G13%E werd vastgesteld nadat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) te kennen had gegeven 'case reports' te hebben ontvangen van hypermagnesiëmie bij premature neonaten. Om mogelijk letsel bij premature zuigelingen te voorkomen besloot de MAH om het product uit de handel te nemen.

Gelet op de twijfel die bestaat over de juistheid van de gehalten van magnesium in Numeta G13%E en de klinische gevolgen hiervan, samen met de twijfel die bestaat over de beschikbaarheid van adequate alternatieven in de lidstaten van de EU, informeerde de bevoegde instantie van Zweden, in overeenstemming met artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG, EMA over de dringende noodzaak

om een beoordeling uit te voeren en het PRAC te vragen advies te geven over de baten/risicoverhouding van Numeta G13%.

Hoewel voor Numeta G16%E geen meldingen waren ontvangen, besloot het PRAC tijdens zijn vergadering van juni 2013 dat dit product vanwege het magnesiumgehalte ervan en vanwege het gebruik bij neonaten en zuigelingen/peuters tot 2 jaar, die ook risico kunnen lopen op het ontwikkelen van hypermagnesiëmie, ook onder de verwijzing moest vallen.

In overeenstemming met artikel 6, lid 1, onder d), van Verordening (EG) nr. 1901/2006, zoals gewijzigd, werd in de context van deze beoordeling het Pediatrisch Comité (PDCO) gevraagd om advies aangaande Numeta.

Klinische veiligheid

De MAH identificeerde in de mondiale veiligheidsdatabase 14 meldingen (case reports) van hypermagnesiëmie of verhoogd magnesium die verband hielden met Numeta G13%E en 1 geval dat verband hield met Numeta G16%.

De in deze rapporten gemelde gehalten van magnesium varieerden voor het merendeel van 1,025 mmol/l tot > 1,5 mmol/l, waarbij gehalten van hoger dan 1,2 mmol/l werden gemeld in 9 van de 14 gevallen en in één geval een gehalte van > 1,5 mmol/l werd gemeld.

Er zijn geen klinische symptomen in verband met hypermagnesiëmie gemeld met het gebruik van Numeta G13%E of Numeta G16%E.

Magnesium is een belangrijke elektrolyt, in het bijzonder voor een premature zuigeling. Magnesium heeft een aantal belangrijke functies in het menselijk lichaam; het is een cofactor voor DNA- en eiwitsynthese, oxidatieve fosforylering, enzymactiviteit en de regulatie van de afscheiding van parathyroidhormoon (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999*). Magnesium speelt ook een essentiële rol bij het handhaven van normale zenuw- en spierfunctie, cardiale stimuleerbaarheid, neuromusculaire geleiding, spiercontractie, vasomotorische tonus en bij een evenwichtige immuunrespons (*Brandao et al, 2013*).

Aangetoond is dat magnesium het neurologische resultaat voor premature baby's verbetert wanneer het antenataal aan de moeder wordt gegeven (*Doyle et al, 2010*), en men denkt dat het ook in andere omstandigheden neuroprotectieve effecten heeft.

In studies waarin gehalten van magnesium in premature zuigelingen werden onderzocht, werden hogere magnesiumgehalten gemeld in vergelijking met meer mature pasgeboren zuigelingen. Dit geeft aan dat het magnesiumgehalte van plasma omgekeerd evenredig kan zijn met de somatische volgroeidheid (*Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970*). In het algemeen was in de meeste onderzoeken waarin gemeten magnesiumgehalten van serum bij premature neonaten, voldragen neonaten en kinderen werden gemeld, sprake van gehalten van lager dan 1 mmol/l.

De meeste patiënten met hypomagnesiëmie vertonen geen acute symptomen, maar deze conditie kan nog altijd leiden tot osteoporose en is gecorreleerd met een verhoogde mate van ontsteking en metabolisch syndroom. Ernstige hypomagnesiëmie is ongewoon maar kan toevallen, sufheid, cardiale ventriculaire defibrillatie, hypokaliëmie en hypocalciëmie veroorzaken (*Whang et al, 1994*). Het is dus gerechtvaardigd dat een voedingsoplossing voor premature pasgeboren zuigelingen magnesium als een elektrolyt bevat, hoewel de hoeveelheid uitgebalanceerd moet zijn om te resulteren in de juiste gehalten.

Hypermagnesiëmie is een ernstige klinische toestand die kan leiden tot algehele zwakte, respiratoir falen, hypotensie, aritmieën (vooral indien niet op een andere manier verklaard door de klinische toestand van de zuigeling/het kind). Hypermagnesiëmie kan ook niet-specifieke symptomen

veroorzaken, zoals misselijkheid, overgeven en rood worden in het gezicht. Opgemerkt moet worden dat klinische symptomen misschien niet vast te stellen zijn, tenzij de hypermagnesiëmie hevig is.

Een vroege herkenning en behandeling van hypermagnesiëmie kan levensbedreigende voorvallen voorkomen of tot een minimum beperken; de overgrote meerderheid van de patiënten met lichte hypermagnesiëmie wordt echter mogelijk niet opgemerkt omdat meting van magnesiumgehalten in de klinische praktijk niet routinematig wordt uitgevoerd.

De nier is het belangrijkste orgaan voor de regulatie van de magnesiumhomeostase, en een verminderde nierfunctie is de vaakst voorkomende oorzaak van hypermagnesiëmie bij kinderen (*Ali et al, 2003*). Neonatale hypermagnesiëmie kan ook worden veroorzaakt door een verhoogde magnesiumbelasting zoals het geval is bij toediening van magnesiumsulfaat aan de moeder bij pre-eclampsie, bij magnesiumbehandeling van de pasgeborene of bij verminderde uitscheiding van magnesium door de nier als gevolg van prematuriteit en asfyxie (*Hyun et al, 2011*).

Numeta G13%E

Numeta G13%E is geïndiceerd voor PV bij premature pasgeboren zuigelingen wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is.

Het magnesiumgehalte van Numeta G13%E is 0,43 mmol/100 ml. Om op de derde dag 4 g aminozuren/kg/d te krijgen, zou de premature zuigeling 127,7 ml/kg/d of 0,55 mmol/kg/d magnesium moeten krijgen. Deze magnesiuminname met Numeta G13%E blijkt hoger te zijn dan de aanbeveling van de American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) en richtsnoeren van de ESPGHAN/ESPEN voor premature neonaten (respectievelijk 0,15 tot 0,25 mmol/kg/d en 0,13-0,25 mmol/kg/d).

Gelet op het aantal gevallen van hypermagnesiëmie dat is gemeld met Numeta G13%, de kwetsbaarheid van de patiëntenpopulatie, problemen met het herkennen van klinische symptomen van hypermagnesiëmie bij deze patiëntenpopulatie en het gehalte van magnesium in Numeta G13%E in de context van de desbetreffende aanbevelingen voor magnesiuminname in richtsnoeren en de literatuur, stelde de MAH de noodzaak vast voor een herformulering van het product.

Gelet op al het beschikbare bewijsmateriaal, inclusief het advies van het PDCO, concludeerde het PRAC dat het risico op hypermagnesiëmie was verhoogd door zowel de klinische complexiteit van het vaststellen van de symptomen bij deze patiëntenpopulatie als de verminderde klaring van magnesium door de nier bij neonaten; beide factoren kunnen leiden tot aanhoudend verhoogde magnesiumgehalten (*Mittendorf et al, 2001*).

De baten/risicoverhouding voor Numeta G13%E, zoals het momenteel is geformuleerd, wordt daarom als ongunstig beschouwd. Daarom wordt aanbevolen om de handelsvergunning te schorsen en het product te herformuleren met een gehalte aan magnesium waarvan de juistheid wordt onderbouwd door de meest recente kennis op het gebied.

Numeta G16%E

Numeta G16%E is geïndiceerd voor PV bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot 2 jaar wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is.

In het richtsnoer van de ESPEN/ESPGHAN wordt een lagere magnesiuminname aanbevolen van 0,2 mmol/kg/d voor zuigelingen van 0-12 maanden en 0,1 mmol/kg/d voor kinderen van 1 tot 13 jaar.

Bij een maximale dosis van 96,2 ml/kg/d levert Numeta G16%E 0,3 mmol/kg/d magnesium, wat hoger is dan de aanbevolen gehalten. Dientengevolge is er een mogelijk risico op hypermagnesiëmie, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Tot op heden is er slechts één melding van hypermagnesiëmie ontvangen voor Numeta G16%E (magnesiumgehalte 1,14 mmol/l), maar bij deze melding was sprake van interferentie omdat Numeta G16% E werd aangevuld met een extra magnesiumtoediening en er geen geassocieerde bijwerkingen werden gemeld. Bovendien suggereren recente, door het PDCO naar voren gebrachte gegevens dat kindergeneeskundige referentiebereiken voor magnesium hoger kunnen zijn dan eerder werd gedacht (Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Samengevat is er daarom geen melding zonder interferentie van hypermagnesiëmie met Numeta G16%E, zijn er geen aanwijzingen voor nadelen en bestaat er twijfel over kindergeneeskundige referentiebereiken voor magnesium, die hoger kunnen zijn dan eerder werd gedacht.

Verder hield het PRAC rekening met verschillen tussen de geïndiceerde populatie voor Numeta G16%E versus Numeta G13%E en met het feit dat voldragen neonaten en kinderen tot twee jaar verder zijn gevorderd in termen van nefrogene ontwikkeling. Hoewel glomerulaire onvolgroeidheid tijdens de eerste paar maanden na de geboorte voortduurt en de onvolgroeide nier een beperkt aanpassingsvermogen heeft in het geval van overmatige toedieningen van elektrolyten, zou monitoring van magnesiumgehalten van serum het mogelijke risico moeten matigen, waarbij een eerste monitoring plaatsvindt bij baseline en de frequentie van de follow-upmonitoring wordt bepaald door de klinische omstandigheden en de gewone klinische praktijk. De productinformatie dient te worden bijgewerkt opdat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden geïnformeerd over het mogelijke risico op hypermagnesiëmie en opdat in het bijzonder voor meer kwetsbare subgroepen advies over monitoring wordt verstrekt.

Het risico op hypermagnesiëmie en alle maatregelen die nodig worden geacht om dit risico te matigen (d.w.z. overeengekomen aanvullende activiteiten in het kader van geneesmiddelenbewaking, zoals boven vermeld, risicobeperkende maatregelen zoals informatieve brieven aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ('Direct Healthcare Professional Communication' - DHPC), wijzigingen in de productinformatie), dienen tot uiting te komen in een herzien risicobeheerplan, dat ook voorstellen moet bevatten voor het beoordelen van de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen.

Naast het toepassen van deze maatregelen is men ook van mening dat de MAH een prospectief, niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na vergunningverlening zou moeten uitvoeren om magnesiumgehalten die zijn waargenomen bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar die in de gewone klinische praktijk zijn behandeld met Numeta G16%E, verder te beoordelen.

Gebaseerd op de thans beschikbare informatie wordt de baten/risicoverhouding van Numeta G16%E geacht gunstig te blijven, op voorwaarde dat de overeengekomen waarschuwingen, aanvullende activiteiten in het kader van geneesmiddelenbewaking en aanvullende risicobeperkende maatregelen worden toegepast.

Algehele conclusie en voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Numeta G13%E

Na alle schriftelijk door de MAH overgelegde gegevens, indienen van belanghebbenden en het advies van het PDCO in aanmerking te hebben genomen, concludeerde het PRAC dat de baten/risicoverhouding niet langer gunstig is voor Numeta G13%E voor parenterale voeding bij premature pasgeboren zuigelingen wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is.

¹ Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals,

http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, geraadpleegd 29/08/2013

Het PRAC deed daarom de aanbeveling tot schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van Numeta G13%E.

Om de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen op te heffen, dient de MAH het product te herformuleren opdat het een magnesiumgehalte bevat waarvan de juistheid wordt onderbouwd door de meest recente kennis op dit gebied.

Numeta G16%E

Na alle schriftelijk door de MAH overgelegde gegevens, indieningen van belanghebbenden en het advies van het PDCO in aanmerking te hebben genomen, concludeerde het PRAC dat:

- a. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen opdracht moeten geven tot een veiligheidsonderzoek na vergunningverlening en een follow-upbeoordeling van de resultaten van dat onderzoek moeten uitvoeren;
- b. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen risicobeperkende maatregelen zouden moeten invoeren;
- c. de vergunningen voor het in de handel brengen zouden moeten worden gewijzigd.

Het PRAC was van mening dat een 'Direct Healthcare Professional Communication' (DHPC) nodig was om het resultaat van de onderhavige beoordeling bekend te maken aan de desbetreffende beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Het PRAC deed ook de aanbeveling dat de MAH binnen 3 maanden na afronding van de procedure een herzien risicobeheerplan indient, inclusief voorstellen voor de beoordeling van de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen. Er zou een prospectief, niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na vergunningverlening moeten worden uitgevoerd om magnesiumgehalten verder te beoordelen, die zijn waargenomen bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar die in de gewone klinische praktijk zijn behandeld met Numeta G16%E. De MAH zou het protocol voor het bovenvermelde onderzoek moeten indienen als onderdeel van de indiening van het herziene risicobeheerplan.

Het PRAC concludeerde dat de baten/risicoverhouding van Numeta G16%E voor parenterale voeding bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is, gunstig blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen waarschuwingen, aanvullende activiteiten in het kader van geneesmiddelenbewaking en aanvullende risicobeperkende maatregelen worden toegepast.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Numeta G13%E

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor Numeta G13%E in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC alle beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaringen na het in de handel brengen aangaande de veiligheid en werkzaamheid van Numeta G13%E, in het

bijzonder met betrekking tot het risico op hypermagnesiëmie, alsook indieningen van belanghebbenden en het advies van het PDCO, opnieuw heeft bekeken;

- het PRAC de rol van magnesium bij de ontwikkeling van premature pasgeboren zuigelingen in aanmerking heeft genomen en alle beschikbare gegevens over het risico op hypermagnesiëmie bij deze populatie, de beschikbare klinische richtsnoeren met betrekking tot parenterale magnesiuminname bij premature pasgeboren zuigelingen en het gehalte van magnesium in de huidige formulering van Numeta G13%E opnieuw heeft bekeken;
- het PRAC concludeerde dat er een risico op hypermagnesiëmie is wanneer Numeta G13%E wordt toegediend aan premature pasgeboren zuigelingen,

concludeerde het PRAC dat, gelet op de veiligheidsproblemen met betrekking tot hypermagnesiëmie bij de kwetsbare geïndiceerde patiëntenpopulatie (premature neonaten) die het gevolg is van het magnesiumgehalte in de huidige formulering van Numeta G13%E, en rekening houdend met de gemelde gevallen en het beschikbare bewijsmateriaal uit de literatuur en richtsnoeren, overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, de baten/risicoverhouding van Numeta G13%E in de vorm van parenterale voeding voor premature pasgeboren zuigelingen voor wie orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is, niet langer gunstig is.

Het PRAC beveelt daarom overeenkomstig de bepalingen van artikel 107 undecies, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor Numeta G13%E.

Voor de opheffing van de schorsing moeten de nationale bevoegde instanties van de lidstaten verifiëren dat de MAH voldoet aan de volgende voorwaarden:

De MAH dient het product te herformuleren opdat het een magnesiumgehalte bevat waarvan de juistheid wordt onderbouwd door de meest recente kennis op dit gebied (zie bijlage III – Voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen).

Numeta G16%

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 107 decies van Richtlijn 2001/83/EG voor Numeta G16%E in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC alle beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaringen na het in de handel brengen aangaande de veiligheid en werkzaamheid van Numeta G16%E, in het bijzonder met betrekking tot het risico op hypermagnesiëmie, alsook indieningen van belanghebbenden en het advies van het PDCO, opnieuw heeft bekeken;
- het PRAC alle beschikbare gegevens over het risico op hypermagnesiëmie bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar opnieuw heeft bekeken;
- het PRAC de rol van magnesium bij de ontwikkeling van voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar, alle beschikbare richtsnoeren met aanbevelingen voor parenterale magnesiuminname bij pasgeboren zuigelingen en bij kinderen tot twee jaar, en het gehalte van magnesium in de huidige formulering van Numeta G16%E in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC van mening is dat er een mogelijk risico op hypermagnesiëmie bestaat wanneer Numeta G16%E wordt toegediend aan voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar, in het bijzonder bij patiënten met een verminderde nierfunctie, en bij pasgeboren zuigelingen van moeders die voorafgaand aan de bevalling extra magnesium kregen;

- het PRAC concludeerde dat, gelet op de thans beschikbare veiligheidsgegevens, om een gunstige baten/risicoverhouding te handhaven in de vorm van parenterale voeding bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot 2 jaar wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is, extra waarschuwingen met betrekking tot het risico op hypermagnesiëmie in de productinformatie zouden moeten worden opgenomen;
- bovendien het magnesiumgehalte dient te worden gemonitord bij baseline en daarna met gepaste tussenpozen, in overeenstemming met de gewone klinische praktijk en de behoeften van de individuele patiënt. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die een verhoogd risico lopen om hypermagnesiëmie te ontwikkelen, onder wie patiënten met een verminderde nierfunctie, patiënten die andere geneesmiddelen krijgen waardoor ze risico lopen op de ontwikkeling van hypermagnesiëmie of patiënten die magnesium uit andere bronnen krijgen, zoals neonaten wier moeder recentelijk in de periode vóór de geboorte magnesium kreeg. Als de magnesiumgehalten van serum zijn verhoogd, dient de infusie van Numeta G16%E te worden stopgezet of de infusiesnelheid te worden verlaagd, afhankelijk van wat als klinisch gepast en veilig wordt beschouwd.
- het PRAC ook heeft geconcludeerd dat er verdere risicobeperkende maatregelen nodig waren zoals informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Er werd besloten tot een DHPC, alsook tot tijdlijnen voor verspreiding;
- het PRAC tevens concludeerde dat een prospectief, niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na vergunningverlening zou moeten worden uitgevoerd om magnesiumgehalten die zijn waargenomen bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar die in de gewone klinische praktijk zijn behandeld met Numeta G16%E, verder te beoordelen,

concludeerde het PRAC dientengevolge dat de baten/risicoverhouding voor Numeta G16%E in de vorm van parenterale voeding bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar wanneer orale of enterale voeding niet mogelijk, onvoldoende of gecontra-indiceerd is, gunstig blijft, op voorwaarde dat de overeengekomen waarschuwingen, aanvullende activiteiten in het kader van geneesmiddelenbewaking en aanvullende risicobeperkende maatregelen worden toegepast.

Het PRAC is conform artikel 107 undecies, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG unaniem in zijn aanbeveling dat

- a. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen opdracht moeten geven tot een veiligheidsonderzoek na vergunningverlening en tot een follow-upbeoordeling van de resultaten van dat onderzoek (zie bijlage V – Voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen);
- b. de houders van de vergunning voor het in de handel brengen risicobeperkende maatregelen invoeren;
- c. de vergunningen voor het in de handel brengen van Numeta G16%E worden gewijzigd (overeenkomstig de wijzigingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage IV).

Overeenstemming van de CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 5 september 2013 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG bereikte de CMD(h) overeenstemming over de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van Numeta G13%E. De voorwaarde voor de opheffing van de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van Numeta G13%E wordt uiteengezet in bijlage III. Om de tenuitvoerlegging op nationaal niveau gemakkelijker te maken, was

de CMD(h) van mening dat uitleg moest worden gegeven over het toezicht op de aangewezen procedure om aan de voorwaarde voor opheffing van de schorsing van Numeta G13%E te voldoen, en daarom werd het volgende aan bijlage III toegevoegd:

“De MAH dient samen te werken met de rapporterende lidstaat om tot overeenstemming te komen over de geëigende procedure om aan deze voorwaarde voor opheffing van de schorsing te voldoen.”

De CMD(h) bereikte ook overeenstemming over de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van Numeta G16%E, waarvoor de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden beschreven in bijlage IV, mits wordt voldaan aan de in bijlage V uiteengezette voorwaarden.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage VI.