

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un secinājumu pamatojums

Zinātniskie secinājumi un secinājumu pamatojums

Ņemot vērā PRAC 2013. gada 5. septembra ieteikumus par *Numeta G13%E* un *Numeta G16%E*, CMDh piekrīt PRAC vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un šeit turpmāk norādītajam secinājumu pamatojumam:

PRAC veiktā *Numeta G13 % E* un *Numeta G16 % E* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Numeta G13%E un *Numeta G16%E* ir rūpnieciski ražoti, karstumā sterilizēti parenterālās barošanas šķīdumi (glikoze, lipīdi, aminoskābes un elektrolīti). *Numeta G13%E* ir īpaši veidots priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem, kuriem perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta. *Numeta G16%E* ir indicēts parenterālai barošanai laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, ja perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta. *Numeta* decentralizētās procedūras (DCP) veidā Eiropā ir reģistrēts 18 valstīs.

Parenterālā barošana (PB) ir makroelementu, elektrolītu, mikroelementu un šķidrumu intravenoza ievadīšana, lai nodrošinātu uzturu pacientiem, kurus nav iespējams barot perorāli vai enterāli. Parenterālās barošanas šķīdumus ievada caur perifēro vai centrālo venozo katetru. Parenterālā barošana ir nozīmīga noteiktās situācijās, un ir pieejamas dažādas šo šķīdumu sagatavošanas un ievadīšanas metodes.

Numeta G13%E un *Numeta G16%E* sākotnējais pieteikums bija balstīts uz prospektīvu, daudzcentru, nesalīdzinošu, atklātu 3. fāzes pētījumu (Ped3CB/P01/06/MuB). Šā pētījuma primārais mērķis bija katru dienu sniegt informāciju par *Numeta* grupas līdzekļu drošumu, lietojot tos terapeitiskā praksē piecas pētījuma dienas un izvēles terapijas periodā priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem. Kopumā konstatēja, ka *Numeta*, vērtējot sagatavošanu lietošanai, lietošanas vienkāršību un laiku no šķīdumu parakstīšanas līdz infūzijai, bērnus aprūpējošiem klīnikas darbiniekiem ir pieņemams. Vērtējot efektivitāti, dažādas *Numeta* zāļu formas spēja uzturēt vai palielināt ķermeņa masu.

Ar *Numeta* grupas līdzekļu lietošanu saistītās bažas par drošumu, kas norādītas sākotnējā pieteikumā un riska pārvaldības plānā, ir zāļu lietošanas kļūdas, *Numeta* lietošana pacientiem ar paaugstinātu jutību pret kādu no sastāvdaļām, *Numeta* lietošana pacientiem ar smagu vielmaiņas slimību, ar katetru saistīta infekcija un sepse, barošanas atsākšanas sindroms, *Numeta* lietošana pacientiem ar noteiktu orgānu darbības traucējumiem, kā arī ekstravazācija un tromboflebīts perifēras lietošanas gadījumā. Kā norādīts Eiropas Bērnu gastroenterologu, hepatologu un uztura speciālistu biedrības (*European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition; ESPGHAN*) un Eiropas Klīniskās barošanas un metabolisma biedrības (*European society for clinical nutrition and metabolism; ESPEN*) apvienotajā dokumentā, šo risku uzskata par vispārējām parenterālās barošanas komplikācijām.

Jaunas bažas par *Numeta G13%E* drošumu radās saistībā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka paziņojumu pēc ziņojumu saņemšanas par hipertermijas gadījumiem priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem. Lai nepieļautu iespējamu kaitējumu priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, reģistrācijas apliecības īpašnieks nolēma atsaukt šo līdzekli no tirgus.

Ņemot vērā neskaidrības par *Numeta G13%E* sastāvā esošā magnija līmeņa piemērotību un tā radītās klīniskās sekas, kā arī neskaidrības par atbilstošu alternatīvu līdzekļu pieejamību Eiropas Savienības dalībvalstīs, Zviedrijas kompetentā iestāde saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. i panta informēja EMA par nepieciešamību steidzami veikt pārskatīšanu un lūdza PRAC sniegt atzinumu par *Numeta G13%* ieguvumu un riska attiecību.

Lai gan ziņojumi par *Numeta G16%E* nebija saņemti, PRAC 2013. gada jūnija sanāsmē nolēma, ka pārskatīšanas procedūrā būtu jāiekļauj arī šis līdzeklis, jo arī tas satur magniju un tiek lietots jaundzimušajiem un zīdaiņiem/maziem bērniem līdz divu gadu vecumam, kuriem arī var būt hipermagnēmijas risks.

Saskaņā ar grozītās Regulas (EK) Nr. 1901/2006 6. panta 1. punkta d) apakšpunktu šīs pārskatīšanas laikā ņēma vērā PDCO atzinumu par *Numeta*.

Klīniskais drošums

Reģistrācijas apliecības īpašnieks savā vispasaules drošuma datu bāzē konstatēja 14 ziņojumus par hipermagnēmijas gadījumiem vai paaugstinātu magnija līmeni saistībā ar *Numeta G13%E* lietošanu un vienu ziņojumu saistībā ar *Numeta G16%* lietošanu.

Šajos gadījumos aprakstītais magnija līmenis galvenokārt bija robežās no 1,025 mmol/l līdz > 1,5 mmol/l, par līmeni, kas pārsniedz 1,2 mmol/l, bija ziņots deviņos no 14 gadījumiem, bet vienā gadījumā magnija līmenis bija > 1,5 mmol/l.

Saistībā ar *Numeta G13%E* vai *Numeta G16%E* lietošanu ziņojumi par hipermagnēmijas klīniskiem simptomiem nav saņemti.

Magnijs ir nozīmīgs elektrolīts, īpaši priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem. Magnijam cilvēka organismā ir vairākas nozīmīgas funkcijas; tas ir DNS un olbaltumvielu sintēzes, oksidatīvās fosforilēšanās un enzīmu darbības kofaktors, kā arī iesaistīts parathormona sekrēcijas regulācijā (Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999). Magnijs ir ļoti nozīmīgs arī normālas nervu un muskuļu darbības, sirds uzbudināmības, neiromuskulārās vadītspējas, muskuļu kontrakciju, vazomotorā tonusa un līdzsvarotas imūnās atbildes reakcijas nodrošināšanai (Brandao et al, 2013).

Pierādīts, ka magnijs uzlabo neiroloģisko iznākumu priekšlaikus dzimušiem bērniem, ja to pirms bērna dzimšanas lieto māte (Doyle et al, 2010), un uzskata, ka tam ir neiroprotektīva ietekme arī citos apstākļos.

Pētījumos, kuros pētīts magnija līmenis priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, konstatēts augstāks magnija līmenis nekā vairāk nobriedušiem jaundzimušajiem, kas liecina, ka magnija līmenis plazmā var būt apgrieztā veidā saistīts ar somātisko briedumu (Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970). Kopumā lielākajā daļā pētījumu, kuros norādīts konstatētais magnija līmenis serumā priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem, laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem, tas bijis zemāks par 1 mmol/l.

Lielākajai daļai pacientu, kam ir hipomagnēmija, akūtu simptomu nav, taču tā var izraisīt osteoporozi un ir saistīta ar pastiprinātu iekaisumu un metabolisko sindromu. Smaga hipomagnēmija ir sastopama retāk, bet tā var izraisīt krampjus, miegainību, sirds kambaru defibrilāciju, hipokaliēmiju un hipokalcēmiju (Whang et al, 1994). Tādēļ priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem lietojamam parenterālās barošanas šķīdumam kā viens no elektrolītiem jāsaturs magnijs, bet tā daudzumam jābūt līdzsvarotam, lai nodrošinātu atbilstošu līmeni.

Hipermagnēmija ir nopietns klīniskais stāvoklis, kas var izraisīt vispārēju vājumu, elpošanas mazspēju, hipotensiju, aritmijas (īpaši, ja to nevar citādi izskaidrot ar zīdaiņa/bērna klīnisko stāvokli). Hipermagnēmija var izraisīt arī nespecifiskus simptomus, piemēram, sliktu dūšu, vemšanu un pietvīkumu. Jāņem vērā, ka, kamēr hipermagnēmija nav smaga, tai var nebūt klīnisku pazīmju.

Agrīni konstatējot un ārstējot hipermagnēmiju, iespējams novērst vai mazināt dzīvībai bīstamos traucējumus, tomēr lielākajai daļai pacientu viegla hipermagnēmija var palikt nepamanīta, jo magnija līmenis standarta klīniskā praksē netiek noteikts.

Nieres ir galvenais magnija homeostāzi regulējošais orgāns, un nieru darbības traucējumi ir visbiežākais hipermagnēmijas cēlonis bērniem (Ali et al, 2003). Jaundzimušajiem hipermagnēmiju var izraisīt arī palielināta magnija slodze, piemēram, ja māte lieto magnija sulfātu preeklampsijas ārstēšanai, ja jaundzimušais saņem magnija terapiju vai ir samazināta magnija izdalīšanās caur nierēm nenobrieduma un asfiksijas dēļ (Hyun et al, 2011).

Numeta G13 % E

Numeta G13%E ir indicēts priekšlaikus dzimušu jaundzimušo parenterālai barošanai, ja perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta.

Numeta G13%E magnija saturs ir 0,43 mmol/100 ml. Lai trešajā dienā saņemtu 4 g aminoskābju/kg/dienā, priekšlaikus dzimušais zīdains saņemtu magniju 127,7 ml/kg/dienā jeb 0,55 mmol/kg/dienā. Šāds ar *Numeta G13%E* saņemtais magnija daudzums pārsniedz Amerikas Parenterālās un enterālās barošanas asociācijas (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition; ASPEN) un ESPGHAN/ESPEN priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem ieteikto daudzumu (attiecīgi 0,15–0,25 mmol/kg/dienā un 0,13–0,25 mmol/kg/dienā).

Ņemot vērā saistībā ar *Numeta G13%* ziņoto hipermagnēmijas gadījumu skaitu, pacientu populācijas jutīgumu, hipermagnēmijas klīnisko simptomu atpazīšanas grūtības šai pacientu populācijai un magnija daudzumu *Numeta G13%E* sastāvā, kā arī atbilstošos vadlīnijās un literatūrā pieejamos ieteikumus par magnija lietošanu, reģistrācijas apliecības īpašnieks konstatēja, ka ir jāmaina līdzekļa sastāvs.

Ņemot vērā visus pieejamos pierādījumus, tostarp PDCO ieteikumu, PRAC secināja, ka hipermagnēmijas risku palielina gan klīniskās simptomu konstatēšanas grūtības šajā pacientu populācijā, gan fakts, ka jaundzimušajiem magnija nieru klīrenss ir samazināts, kā rezultātā var saglabāties paaugstināts magnija līmenis (Mittendorf et al, 2001).

Tādēļ pašreizējā sastāva *Numeta G13%E* ieguvumu un riska attiecību uzskata par nelabvēlīgu. Tādēļ ieteicams apturēt reģistrācijas apliecību un izmainīt magnija daudzumu līdzekļa sastāvā saskaņā ar jaunākajiem atklājumiem šajā jomā.

Numeta G16 % E

Numeta G16%E ir indicēts parenterālai barošanai laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, ja perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta.

ESPEN/ESPGHAN vadlīnijās ieteikts mazāks lietojamais magnija daudzums – 0,2 mmol/kg/dienā 0–12 mēnešus veciem zīdaiņiem un 0,1 mmol/kg/dienā 1–13 gadus veciem bērniem.

Lietojot maksimālo devu 96,2 ml/kg/dienā, *Numeta G16%E* nodrošina 0,3 mmol magnija/kg/dienā, kas pārsniedz ieteikto līmeni. Līdz ar to ir iespējams hipermagnēmijas risks, jo īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru darbību.

Līdz šim saņemts tikai viens ziņojums par hipermagnēmiju, lietojot *Numeta G16%E* (magnija līmenis 1,14 mmol/l), bet šis ziņojums nebija objektīvs, jo *Numeta G16% E* bija lietots kopā ar magnija papildterapiju un nebija ziņots par izraisītām nevēlamām blakusparādībām. Turklāt nesen iegūtie un PDCO akcentētie dati liecina, ka magnija atsauces diapazons bērniem var būt lielāks, nekā uzskatīts līdz šim (Kanādas Laboratoriju iniciatīva par atsauces intervāliem bērniem (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Tādēļ kopumā nav saņemti objektīvi ziņojumi par hipermagnēmiju, lietojot *Numeta G16%E*, nav iegūti pierādījumi par

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

kaitējumu un ir neskaidrības saistībā ar magnija atsauces diapazoniem bērniem, kas var būt lielāki, nekā domāts līdz šim.

PRAC ņēma vērā arī *Numeta G16%E* un *Numeta G13%E* mērķa populāciju atšķirības un ka laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam nierēs ir nobriedušas vairāk. Lai gan pirmajos mēnešos pēc dzimšanas nieru kamoliņi nav pilnībā nobrieduši un nenobriedušajām nierēm ir ierobežota spēja pielāgoties pārmērīgai elektrolītu ievadīšanai, kontrolējot magnija līmeni serumā, vajadzētu mazināt iespējamo risku, kontroli veicot līdzekļa lietošanas sākumā un kontroles biežumu nosakot atbilstoši klīniskiem apstākļiem un standarta klīniskai praksei. Jāpapildina zāļu apraksts, sniedzot veselības aprūpes speciālistiem informāciju par iespējamo hipermagnēmijas risku un ieteikumus par uzraudzību, īpaši jutīgākām apakšgrupām. =

Hipermagnēmijas risks un visi pasākumi, kas veicami šī riska mazināšanai (t. i., apstiprinātie papildu farmakovigilances pasākumi, kas minēti iepriekš, un tādi riska mazināšanas pasākumi kā vēstule veselības aprūpes speciālistam (*DHPC*), izmaiņas zāļu aprakstā), jāatspoguļo pārskatītajā riska pārvaldības plānā (RPP), kurā jāiekļauj arī riska mazināšanas pasākumu efektivitātes novērtēšanas ierosinājumi.

Uzskata, ka papildus šiem pasākumiem reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic arī prospektīvs beziejaucšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai detalizētāk novērtētu magnija līmeni laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, veicot ārstēšanu ar *Numeta G16%E* standarta klīniskajā praksē.

Ņemot vērā pašlaik pieejamo informāciju, uzskata, ka *Numeta G16%E* ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek sagatavoti brīdinājumi, veikti apstiprinātie papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumi.

Vispārējs secinājums un reģistrācijas apliecību nosacījumi

Numeta G13 % E

Ņemot vērā visus reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegtos datus, ieinteresētās puses iesniegumu un *PDCO* ieteikumu, *PRAC* secināja, ka *Numeta G13%E* ieguvumu un riska attiecība kā parenterālās barošanas līdzeklim priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem, kad perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta, vairs nav labvēlīga.

Tādēļ *PRAC* ieteica apturēt *Numeta G13%E* reģistrācijas apliecību darbību.

Lai atceltu reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāizmaina līdzekļa sastāvs un jāiekļauj tāds magnija daudzums, kas atbilst jaunākajiem šīs jomas atklājumiem.

Numeta G16 % E

Ņemot vērā visus reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstveidā iesniegtos datus, ieinteresētās puses iesniegumu un *PDCO* ieteikumu, *PRAC* secināja, ka:

- a. reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāsponsorē pēcreģistrācijas drošuma pētījums un jāveic šī pētījuma rezultātu novērtēšana;
- b. reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāveic riska mazināšanas pasākumi;
- c. jāveic izmaiņas reģistrācijas apliecībās.

PRAC uzskatīja, ka ir nepieciešama vēstule veselības aprūpes speciālistiem, lai atbilstošiem veselības aprūpes speciālistiem paziņotu par šīs pārskatīšanas iznākumu.

PRAC ieteica, ka reģistrācijas apliecības īpašniekam trīs mēnešu laikā pēc procedūras pabeigšanas vajadzētu iesniegt pārskatītu riska pārvaldības plānu, iekļaujot riska mazināšanas pasākumu efektivitātes novērtēšanas ierosinājumus. Jāveic prospektīvs beziejaucšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai detalizētāk novērtētu magnija līmeni laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, veicot ārstēšanu ar *Numeta G16%E* standarta klīniskajā praksē. Reģistrācijas apliecības īpašniekam kopā ar pārskatīto riska pārvaldības plānu jāiesniedz arī iepriekš minētā pētījuma protokols.

PRAC secināja, ka *Numeta G16%E* ieguvumu un riska attiecība kā parenterālās barošanas līdzeklim laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, kad perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta, aizvien ir pozitīva, ja tiek sagatavoti brīdinājumi, veikti apstiprinātie papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumi.

PRAC ieteikuma pamatojums

Numeta G13 % E

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. i panta veikto procedūru *Numeta G13%E*;
- PRAC pārskatīja visus datus par *Numeta G13%E* drošumu un iedarbīgumu, kas pieejami no klīniskiem pētījumiem, publicēti literatūrā vai iegūti pēcreģistrācijas laikā, īpaši attiecībā uz hipermagnēmijas risku, kā arī ieinteresētās puses iesniegumu un PDCO ieteikumu;
- PRAC ņēma vērā magnija nozīmi priekšlaikus dzimušu jaundzimušo attīstībā un pārskatīja visus pieejamos datus par hipermagnēmijas risku šajā populācijā, pieejamās klīniskās vadlīnijas par magnija parenterālu lietošanu priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem un magnija daudzumu pašreizējā *Numeta G13%E* sastāvā;
- PRAC secināja, ka, lietojot *Numeta G13%E* priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem, ir hipermagnēmijas risks.

Ņemot vērā bažas par drošumu saistībā ar hipermagnēmiju norādītajā jutīgajā populācijā (priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem), ko rada magnija daudzums pašreizējā *Numeta G13%E* sastāvā, kā arī saņemtos ziņojumus un no literatūras un vadlīnijām pieejamos pierādījumus, PRAC secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu *Numeta G13%E* ieguvumu un riska attiecība kā parenterālās barošanas līdzeklim priekšlaikus dzimušiem jaundzimušajiem, kuriem perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta, vairs nav labvēlīga.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. j panta 3 punkta PRAC iesaka apturēt *Numeta G13%E* reģistrācijas apliecību darbību.

Lai varēt atcelt darbības apturēšanu, dalībvalstu nacionālajām kompetentajām iestādēm jāpārlicinās, ka reģistrācijas apliecības īpašnieks ir izpildījis šādus nosacījumus:

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizmaina līdzekļa sastāvs, iekļaujot tādu magnija daudzumu, kas atbilst jaunākajiem šīs jomas atklājumiem (skatīt III pielikumu – reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanas nosacījumi).

Numeta G16 %E

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. i panta veikto procedūru *Numeta G16 %E*;
- PRAC pārskatīja visus datus par *Numeta G16 %E* drošumu un iedarbīgumu, kas pieejami no klīniskiem pētījumiem, publicēti literatūrā vai iegūti pēcreģistrācijas laikā, īpaši attiecībā uz hipermagnēmijas risku, kā arī ieinteresētās puses iesniegumu un PDCO ieteikumu;
- PRAC pārskatīja visus pieejamos datus par hipermagnēmijas risku laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam;
- PRAC ņēma vērā magnija nozīmi laikā dzimušu jaundzimušo un bērnu līdz divu gadu vecumam attīstībā, visas pieejamās pamatnostādnes, kurās sniegti ieteikumi par magnija parenterālu lietošanu jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, kā arī magnija daudzumu pašreizējā *Numeta G16 %E* sastāvā;
- PRAC uzskata, ka, lietojot *Numeta G16 %E* laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, ir hipermagnēmijas risks, īpaši pacientiem ar pavājinātu nieru darbību un jaundzimušajiem, kuru mātes pirms dzemdībām saņēmušas magniju papildus;
- PRAC secināja, ka, ņemot vērā pašlaik pieejamos drošuma datus, lai saglabātu labvēlīgu ieguvumu un riska attiecību kā parenterālās barošanas līdzeklim laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, kad perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta, zāļu aprakstā jāiekļauj papildu brīdinājumi par hipermagnēmijas risku;
- turklāt magnija līmenis jākontrolē pirms līdzekļa lietošanas un ar atbilstošiem starplaikiem turpmāk, saskaņā ar standarta klīnisko praksi un konkrētā pacienta vajadzībām. Tas ir īpaši svarīgi pacientiem ar palielinātu hipermagnēmijas risku, tostarp pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas rada hipermagnēmijas risku, vai pacientiem, kuri saņem magniju no citiem avotiem, tostarp jaundzimušajiem, kuru mātes nesen pirmsdzemdību periodā saņēmušas magniju. Ja magnija līmenis serumā ir paaugstināts, *Numeta G16 %E* infūzija klīniski piemērotā un drošā veidā ir jāpārtrauc vai arī jāsamazina infūzijas ātrums;
- PRAC arī secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, informācija veselības aprūpes speciālistiem. Vienojās par vēstules veselības aprūpes speciālistiem izsūtīšanu un konkrētiem termiņiem;
- PRAC arī secināja, ka ir jāveic prospektīvs beziejaucšanās pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai detalizētāk novērtētu magnija līmeni laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, veicot ārstēšanu ar *Numeta G16 %E* standarta klīniskajā praksē;

Līdz ar to PRAC secināja, ka *Numeta G16 %E* ieguvumu un riska attiecība kā parenterālās barošanas līdzeklim laikā dzimušiem jaundzimušajiem un bērniem līdz divu gadu vecumam, kad perorāla vai enterāla barošana nav iespējama, pietiekama vai ir kontrindicēta, aizvien ir pozitīva, ja tiek sagatavoti brīdinājumi, veikti papildu farmakovigilances un riska mazināšanas pasākumi.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. j panta 3 punkta PRAC vienbalsīgi iesaka, ka:

- a. reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāsponsorē pēcreģistrācijas drošuma pētījums un jānovērtē šā pētījuma rezultāti (skatīt V pielikumu – reģistrācijas apliecību nosacījumi);
- b. reģistrācijas apliecības īpašniekiem ir jāveic riska mazināšanas pasākumi;

c. jāveic *Numeta G16%E* reģistrācijas apliecību izmaiņas (saskaņā ar IV pielikumā izklāstītajām zāļu aprakstā veicamajām izmaiņām).

CMDh vienošanās

Ņemot vērā PRAC 2013. gada 5. septembra ieteikumu, CMDh saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. k. panta 1. un 2. punkta vienojās par *Numeta G13%E* reģistrācijas apliecības darbības apturēšanu. *Numeta G13%E* reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanas nosacījums ir izklāstīts III pielikumā. Lai atvieglotu vienošanās izpildi nacionālā līmenī, CMDh uzskatīja, ka ir jāsniedz skaidrojums par *Numeta G13%E* reģistrācijas apliecības darbības apturēšanas atcelšanas nosacījuma izpildes procedūras uzraudzību, un tādēļ III pielikumā pievienoja šādu informāciju:

“Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāvienojas ar atsauces dalībvalsti par atbilstošu procedūru, kāda izmantojama šī darbības apturēšanas atcelšanas nosacījuma izpildei.”

CMDh vienojās arī par *Numeta G16%E* reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņām atbilstoši V pielikumā izklāstītiem nosacījumiem; attiecīgie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir izklāstīti IV pielikumā.

Vienošanās izpildes termiņi ir norādīti VI pielikumā.