

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie záverov

Vedecké závery a odôvodnenie záverov

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC z 5. septembra 2013 týkajúceho sa liekov Numeta G13%E a Numeta G16%E súhlasí s celkovými vedeckými závermi výboru PRAC a odôvodnením príslušných záverov, ako sa uvádza ďalej:

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov Numeta G13 %E a Numeta G16 %E výborom PRAC

Lieky Numeta G13%E a Numeta G16%E sú priemyselne vyrábané, tepelne sterilizované parenterálne výživové roztoky (glukóza, lipidy, aminokyseliny a elektrolyty). Liek Numeta G13%E je určený konkrétne pre predčasne narodených novorodencov-dojčatá, ktoré buď nemôžu prijímať perorálnu alebo enterálnu výživu, takáto výživa nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná. Liek Numeta G16%E je indikovaný na parenterálnu výživu pre donosené novonarodené dojčatá a deti do dvoch rokov veku, keď perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná. Liek Numeta bol v Európe zaregistrovaný decentralizovaným postupom (DCP) v 18 krajinách.

Parenterálna výživa je použitie intravenózných makroživín, elektrolytov, mikroživín a tekutín na poskytnutie nutričnej podpory u pacientov, ktorí nemôžu prijímať perorálnu alebo enterálnu výživu. Roztoky parenterálnej výživy sa podávajú cez periférny katéter alebo centrálny venózný katéter. Parenterálna výživa je dôležitá v určitých situáciách a na prípravu a podávanie sú k dispozícii rôzne spôsoby.

Pôvodná žiadosť pre lieky Numeta G13%E a Numeta G16%E bola podporená jednou perspektívnou multicentrickou nekomparatívnou otvorenou štúdiou fázy 3 (Ped3CB/P01/06/MuB). Hlavným cieľom tejto štúdie bolo poskytnúť každodenné informácie o bezpečnosti rôznych prípravkov Numeta pri praktickom terapeutickom používaní počas 5 dní štúdie a počas voliteľného obdobia liečby u predčasne narodených novorodencov-dojčiat. Zistilo sa, že liek Numeta je celkovo prijateľný pre pediatrických klinických pracovníkov, pokiaľ ide o manipuláciu, jednoduchosť použitia a čas od predpisania po podanie infúzie. Pokiaľ ide o meranie účinnosti, rôzne zmesi lieku Numeta udržali alebo zvýšili telesnú hmotnosť.

Výhrady týkajúce sa bezpečnosti liekov Numeta uvedené v pôvodnej žiadosti a v pláne riadenia rizík zahŕňajú chyby pri podávaní lieku, použitie lieku Numeta v prípade pacientov s precitlivenosťou na niektorú zložku lieku, použitie lieku Numeta v prípade pacientov so závažným metabolickým ochorením, infekciu a sepsu spojenú s katétrom, syndróm refeeding, použitie lieku Numeta u pacientov, ktorí majú poškodené niektoré orgány, extravazáciu a tromboflebitídu pri periférnom podávaní. Tieto riziká sa považujú za známe komplikácie pri použití parenterálnej výživy, ako sa uvádza v spoločnom článku Európskej spoločnosti pre pediatrickú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (ESPGHAN) a Európskej spoločnosti pre klinickú výživu a metabolizmus (ESPEN) o pediatickej parenterálnej výžive.

Na základe signálu, ktorý vyslovil držiteľ povolenia na uvedenie na trh po prijatí prípadových hlásení hypermagnezémie u predčasne narodených novorodencov, bola identifikovaná nová výhrada v súvislosti s bezpečnosťou lieku Numeta G13%E. Aby nedošlo k žiadnej ujme v prípade predčasne narodených novorodencov-dojčiat, držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa rozhodol stiahnuť liek z trhu.

Pokiaľ ide o nejasnosti ohľadom vhodnosti hladiny horčíka v lieku Numeta G13%E a súvisiace klinické dôsledky, ako aj nejasnosti ohľadom dostupnosti primeraných alternatív vo všetkých členských štátoch EÚ, príslušný orgán vo Švédsku informoval agentúru EMA v súlade s článkom 107 písm. i) smernice 2001/83/ES o naliehavosti uskutočnenia prieskumu a požiadal výbor PRAC, aby vydal odporúčanie týkajúce sa pomeru prínosu a rizika lieku Numeta G13%.

Aj keď v súvislosti s liekom Numeta G16%E neboli prijaté žiadne hlásenia, výbor PRAC na svojom zasadnutí v júni 2013 rozhodol, že aj tento liek má byť predmetom postúpenia veci vzhľadom na obsah horčíka a vzhľadom na používanie lieku u novorodencov a dojčiat/batoliat do 2 rokov veku, u ktorých sa môžu vyskytnúť tiež riziko vzniku hypermagnezémie.

Podľa článku 6 ods. 1 písm. d) nariadenia (ES) č. 1901/2006 v znení zmien a doplnení, sa v kontexte tohto prieskumu zisťovalo stanovisko pediatrického výboru PDCO k lieku Numeta.

Klinická bezpečnosť

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh identifikoval vo svojej globálnej bezpečnostnej databáze 14 prípadových hlásení hypermagnezémie alebo zvýšenej hladiny horčíka v súvislosti s liekom Numeta G13%E a 1 prípad v súvislosti s liekom Numeta G16%.

Hladina horčíka v týchto prípadových hláseniach bola zvyčajne v rozsahu 1,025 mmól/l až > 1,5 mmól/l a hladina vyššia ako 1,2 mmól/l bola hlásená v 9 zo 14 prípadov, zatiaľ čo v jednom prípade bola hlásená hladina > 1,5 mmól/l.

Pri použití lieku Numeta G13%E alebo Numeta G16%E neboli hlásené žiadne klinické príznaky spojené s hypermagneziou.

Horčík je dôležitý elektrolyt, najmä pre predčasne narodené dojčá. Horčík má v ľudskom tele niekoľko dôležitých funkcií: je kofaktorom syntézy DNA a proteínov, oxidatívnej fosforylácie, enzymatickej aktivity a regulácie vylučovania hormónu prištítnych teliesok (*Volpe*, 2013; *Ayuk a Gittoes*, 2011; *Shils a kol.*, 1999). Horčík má tiež dôležitú úlohu pri zachovaní normálnej funkcie nervov a svalov, vzrušivosti srdca, vedenia vzruchov v nervoch a svaloch, svalovej kontrakcie, vazomotorického tonusu a vyváženej imunitnej odpovede (*Brandao a kol.*, 2013).

Je dokázané, že horčík zlepšuje neurologickú funkciu u predčasne narodených detí, keď sa podáva matke pred narodením dieťaťa (*Doyle a kol.*, 2010) a predpokladá sa, že za iných okolností má tiež ochranný vplyv na nervy.

V štúdiách skúmajúcich hladinu horčíka u predčasne narodených dojčiat bola hlásená vyššia hladina horčíka ako u zrelších novonarodených dojčiat, z čoho vyplýva, že plazmatická hladina horčíka môže byť nepriamo spojená so somatickou zrelosťou (*Ariceta a kol.*, 1995; *Tsang a kol.*, 1970). Vo väčšine štúdií, v ktorých sa merali sérové hladiny horčíka u predčasne narodených novorodencov, donosených novorodencov a detí, boli hlásené hladiny nižšie ako 1 mmól/l.

Väčšina pacientov s hypomagneziou nemá žiadne akútne príznaky; hypomagnezemia však môže viesť k osteoporóze a koreluje so zvýšeným zápalom a metabolickým syndrómom. Závažná hypomagnezemia je vzácna; môže však zapríčiniť záchvaty, ospalosť, defibriláciu srdcových komôr, hypokalémiu a hypokalcémiu (*Whang a kol.*, 1994). Teda je opodstatnené, že výživový roztok pre predčasne narodených novorodencov-dojčiat obsahuje horčík ako jeden elektrolyt; jeho množstvo však musí byť vyvážené, aby hladiny boli primerané.

Hypermagnezemia je závažný klinický stav, ktorý môže viesť k celkovej slabosti, zlyhávaniu dýchania, hypotenzii, arytmiám (najmä keď nie sú vysvetlené klinickým stavom dojčťa/dieťaťa). Hypermagnezemia môže tiež zapríčiniť nešpecifické príznaky, ako je nauzea, vracanie a návaly horúčavy. Je potrebné poznamenať, že klinické príznaky nemusia byť zistiteľné, ak hypermagnezemia nie je závažná.

Včasný rozpoznanie hypermagnezémie a následná liečba môžu zabrániť život ohrozujúcim udalostiam alebo ich môžu minimalizovať; veľká väčšina pacientov s miernou hypermagneziou však nemusí byť identifikovaná, keďže meranie hladín horčíka nie je bežné v klinickej praxi.

Hlavným regulačným orgánom homeostázy horčíka sú obličky a porucha funkcie obličiek je najčastejšou príčinou hypermagnezémie u detí (*Ali a kol.*, 2003). Hypermagnezemia

u novorodencov môže byť tiež zapríčinená zvýšenou záťažou horčíkom, napríklad keď bol matkám podávaný síran horečnatý na preeklampsiu, pri liečbe novorodencov horčíkom alebo pri zníženom vylučovaní horčíka obličkami v dôsledku nezrelosti a asfyxie (Hyun a kol., 2011).

Liek Numeta G13 %E

Liek Numeta G13%E je indikovaný na parenterálnu výživu u predčasne narodených novorodencov-dojčiat, ktoré nemôžu prijímať perorálnu alebo enterálnu výživu, takáto výživa nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná.

Obsah horčíka v lieku Numeta G13%E je 0,43 mmólu/100 ml. Aby predčasne narodené dojča dostalo na tretí deň 4 g aminokyselín/kg/deň, muselo byť prijať 127,7 ml horčíka/kg/deň alebo 0,55 mmólu horčíka/kg/deň. Zdá sa, že príjem horčíka v lieku Numeta G13%E je vyšší ako odporúča Americká spoločnosť pre parenterálnu a enterálnu výživu (ASPEN) a ako sa uvádza v usmerneniach spoločností ESPGHAN/ESPEN pre predčasne narodených novorodencov (0,15 až 0,25 mmólu/kg/deň, respektíve 0,13 – 0,25 mmólu/kg/deň).

Vzhľadom na počet prípadov hypermagnezémie hlásených pri používaní lieku Numeta G13%, vzhľadom na citlivosť skupiny pacientov, ťažkosti pri rozoznaní klinických príznakov hypermagnezémie v tejto skupine pacientov a obsah horčíka v lieku Numeta G13%E v kontexte príslušných odporúčaní pre príjem horčíka v usmerneniach a literatúre, držiteľ povolenia na uvedenie na trh zistil, že je potrebné zmeniť zmes lieku.

Výbor PRAC vzal do úvahy všetky dostupné dôkazy vrátane odporúčania pediatrického výboru PDCO a dospel k záveru, že riziko hypermagnezémie je vyššie vzhľadom na klinickú zložitosť identifikovania príznakov v tejto skupine pacientov a vzhľadom na to, že renálny klírens horčíka je u novorodencov znížený, čo vedie k možnému pretrvávaniu zvýšených hladín horčíka (Mittendorf a kol., 2001).

Pomer prínosu a rizika pre aktuálnu zmes lieku Numeta G13%E sa preto považuje za nepriaznivý. Preto sa odporúča pozastaviť povolenie na uvedenie na trh a zmeniť zmes lieku tak, aby obsahoval hladinu horčíka, ktorá je odôvodnená na základe najnovších poznatkov v tejto oblasti.

Liek Numeta G16 %E

Liek Numeta G16%E je indikovaný na parenterálnu výživu pre donosené novonarodené dojčatá a deti do dvoch rokov, keď perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná.

Usmernenie spoločností ESPEN/ESPGHAN odporúča nižší príjem horčíka, 0,2 mmólu/kg/deň pre dojčatá vo veku 0 – 12 mesiacov a 0,1 mmólu/kg/deň pre deti vo veku od 1 do 13 rokov.

Maximálna dávka lieku Numeta G16%E 96,2 ml/kg/deň obsahuje 0,3 mmólu horčíka/kg/deň, čo je viac, ako sa odporúča. Preto existuje potenciálne riziko hypermagnezémie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

Dosiaľ bol hlásený len jeden prípad hypermagnezémie v súvislosti s liekom Numeta G16%E (hladina horčíka 1,14 mmólu/l); toto hlásenie však nebolo jednoznačné, keďže liek Numeta G16%E sa podával spolu s ďalším prípravkom obsahujúcim horčík, pričom neboli hlásené žiadne súvisiace nežiaduce udalosti. Najnovšie údaje tiež zdôraznili, že pediatrické referenčné rozsahy pre horčík, ktoré navrhol pediatrický výbor PDCO, môžu byť väčšie ako sa v minulosti predpokladalo (Kanadská laboratórna iniciatíva pre pediatrické referenčné intervaly [CALIPER]¹). Teda v súvislosti s liekom Numeta G16%E nebol hlásený žiadny jednoznačný prípad hypermagnezémie, nebol

¹ Kanadská laboratórna iniciatíva pre pediatrické referenčné intervaly, http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, dostupná 29/08/2013

predložený žiadny dôkaz o ujme a v súvislosti s pediatrickými referenčnými rozsahmi pre horčík, ktoré môžu byť väčšie, ako sa v minulosti predpokladalo, sú nejasnosti.

Výbor PRAC vzal tiež do úvahy rozdiely v indikovanej skupine pacientov pre liek Numeta G16%E v porovnaní s liekom Numeta G13%E, ako aj skutočnosť, že donosení novorodenci a deti do dvoch rokov dosiahli ďalší pokrok v nefrogénnom vývine. Aj keď glomerulárna nezrelosť pretrváva počas prvých mesiacov po narodení a nezrelé obličky majú obmedzenú adaptabilitu v prípade nadmerného podávania elektrolytov, monitorovanie sérových hladín horčíka by malo znížiť potenciálne riziko spolu s počiatočným monitorovaním vo východiskovom bode a frekvenciou monitorovania podľa klinických okolností a bežnej klinickej praxe. Informácie o výrobku sa musia aktualizovať tak, aby zdravotníckych pracovníkov informovali o možnom riziku hypermagnezémie a aby poskytli odporúčania ohľadom monitorovania, najmä v prípade citlivejších podskupín pacientov.

Riziko hypermagnezémie a všetky opatrenia, ktoré sa považujú za potrebné na zníženie tohto rizika (t. j. schválené ďalšie činnosti dohľadu nad liekmi, ktoré sú uvedené vyššie, a činnosti na minimalizovanie rizika, ako je napríklad priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC), zmeny v informáciách o výrobku), sa majú zohľadniť v revidovanom pláne riadenia rizík (RMP), ktorý má tiež zahŕňať návrhy na vyhodnotenie efektívnosti činností na minimalizovanie rizika.

Okrem týchto opatrení sa tiež usudzuje, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh má uskutočniť perspektívnu bezpečnostnú neinterventnú štúdiu po uvedení lieku na trh na ďalšie vyhodnotenie hladín horčíka pozorovaných u donosených novonarodených dojčiat a detí do dvoch rokov veku liečených liekom Numeta G16%E v bežnej klinickej praxi.

Na základe informácií, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, pomer prínosu a rizika pre liek Numeta G16%E sa považuje naďalej za priaznivý a podlieha upozorneniam, ďalším činnostiam dohľadu nad liekmi a ďalším schváleným opatreniam na minimalizovanie rizika.

Celkový záver a podmienky vydania povolení na uvedenie na trh

Liek Numeta G13 %E

Po zvážení celkových údajov, ktoré písomne predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, návrhov zainteresovaných strán a odporúčania pediatrického výboru PDCO, výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek Numeta G13%E na parenterálnu výživu pre predčasne narodených novorodencov-dojčiat, keď perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná, už nie je priaznivý.

Výbor PRAC preto odporučil pozastaviť povolenie na uvedenie na trh pre liek Numeta G13%E.

Na zrušenie pozastavenia povolenia na uvedenie na trh má držiteľ povolenia na uvedenie na trh zmeniť zmes lieku tak, aby obsahoval hladinu horčíka, ktorá je odôvodnená na základe najnovších poznatkov v tejto oblasti.

Liek Numeta G16 %E

Po zvážení celkových údajov, ktoré písomne predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, návrhov zainteresovaných strán a odporúčania pediatrického výboru PDCO, výbor PRAC dospel k záveru, že:

- a. držiteľ povolenia na uvedenie na trh majú sponzorovať bezpečnostnú štúdiu po uvedení na trh spolu s následným vyhodnotením výsledkov tejto štúdie,
- b. držiteľ povolenia na uvedenie na trh majú vykonať opatrenia na minimalizovanie rizika,
- c. povolenia na uvedenie na trh sa majú zmeniť.

Výbor PRAC usúdil, že na oznámenie výsledku aktuálneho prieskumu príslušným zdravotníckym pracovníkom je potrebné zaslať priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom.

Výbor PRAC tiež odporučil, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil revidovaný plán RMP v priebehu 3 mesiacov po dokončení postupu vrátane návrhov na vyhodnotenie efektívnosti činností na minimalizovanie rizika. Je potrebné uskutočniť perspektívnu bezpečnostnú neintervenčnú štúdiu po uvedení na trh na ďalšie vyhodnotenie hladín horčíka pozorovaných u donosených novonarodených dojčiat a detí do dvoch rokov veku liečených liekom Numeta G16%E v bežnej klinickej praxi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má v rámci predloženia revidovaného plánu RMP predložiť protokol vyššie uvedenej štúdie.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek Numeta G16%E na parenterálnu výživu pre donosené novonarodené dojčatá a deti do dvoch rokov veku, keď perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná, ostáva priaznivý a podlieha upozorneniam, ďalším činnostiam dohľadu nad liekmi a ďalším schváleným opatreniam na minimalizovanie rizika.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Liek Numeta G13 % E

Keďže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES pre liek Numeta G13%E,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, publikovanej literatúry, skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou lieku Numeta G13%E po uvedení na trh, najmä v súvislosti s rizikom hypermagnezémie, ako aj návrhy zainteresovaných strán a odporúčanie pediatrického výboru PDCO,
- výbor PRAC zvážil úlohu horčíka vo vývine predčasne narodených novorodencov-dojčiat a preskúmal všetky dostupné údaje o riziku hypermagnezémie v tejto skupine pacientov, dostupné klinické usmernenia pre parenterálny príjem horčíka u predčasne narodených novorodencov-dojčiat a obsah horčíka v aktuálnej zmesi lieku Numeta G13%E,
- výbor PRAC dospel k záveru, že podávanie lieku Numeta G13%E predčasne narodeným novorodencom-dojčatám je spojené s rizikom hypermagnezémie.

Vzhľadom na výhrady týkajúce sa bezpečnosti v súvislosti s hypermagnezémiou v citlivej indikovanej skupine pacientov (predčasne narodených novorodencov), vyplývajúce z obsahu horčíka v aktuálnej zmesi lieku Numeta G13%E a vzhľadom na hlásené prípady a dostupné dôkazy z literatúry a usmernenia, výbor PRAC dospel k záveru, že podľa článku 116 smernice 2001/83/ES, pomer prínosu a rizika pre liek Numeta G13%E ako parenterálnu výživu pre predčasne narodených novorodencov-dojčatá, u ktorých perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná, už nie je priaznivý.

Na základe ustanovení podľa článku 107 písm. j) ods. 3 smernice 2001/83/ES výbor PRAC preto odporúča pozastaviť povolenia na uvedenie na trh pre liek Numeta G13%E.

Na zrušenie pozastavenia musia príslušné vnútroštátne orgány členských štátov overiť, či držiteľ povolenia na uvedenie na trh splnil tieto podmienky:

držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí zmeniť liek tak, aby obsahoval hladinu horčička, ktorá je odôvodnená na základe najnovších poznatkov v tejto oblasti (pozri prílohu III – Podmienky zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie na trh).

Liek Numeta G16 %

Kedže

- výbor PRAC vzal do úvahy postup podľa článku 107 písm. i) smernice 2001/83/ES pre liek Numeta G16%E,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, publikovanej literatúry, skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou lieku Numeta G16%E po uvedení na trh, najmä v súvislosti s rizikom hypermagnezémie, ako aj návrhy zainteresovaných strán a odporúčanie pediatrického výboru PDCO,
- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje o riziku hypermagnezémie u donosených novonarodených dojčiat a detí do dvoch rokov veku,
- výbor PRAC vzal do úvahy úlohu horčička vo vývine donosených novonarodených dojčiat a detí do dvoch rokov veku, všetky dostupné usmernenia poskytujúce odporúčanie pre parenterálny príjem horčička u novonarodených dojčiat a detí do dvoch rokov veku, a obsah horčička v aktuálnej zmesi lieku Numeta G16%E,
- výbor PRAC dospel k názoru, že podávanie lieku Numeta G16%E donoseným novonarodeným dojčatám a deťom do dvoch rokov veku je spojené s možným rizikom hypermagnezémie, najmä u pacientov so zníženou funkciou obličiek a novonarodených dojčiat, ktorých matky užívali pred pôrodom výživový doplnok obsahujúci horčičk,
- výbor PRAC dospel k záveru, že vzhľadom na bezpečnostné údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, na zachovanie priaznivého pomeru prínosu a rizika ako parenterálnej výživy pre donosené novonarodené dojčatá a deti do dvoch rokov veku, keď perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná, v informáciách o výrobku majú byť uvedené ďalšie upozornenia na riziko hypermagnezémie,
- je tiež potrebné monitorovať hladiny horčička vo východiskovom bode a potom v stanovených intervaloch v súlade s bežnou klinickou praxou a potrebami každého pacienta. To je mimoriadne dôležité v prípade pacientov so zvýšeným rizikom vzniku hypermagnezémie vrátane pacientov s poruchou funkcie obličiek, pacientov užívajúcich ďalšie lieky, ktoré ich vystavujú riziku hypermagnezémie, alebo pacientov užívajúcich horčičk z iných zdrojov vrátane novorodencov, ktorých matky nedávno v období pred pôrodom užívali horčičk. Ak je sérová hladina horčička zvýšená, infúzia lieku Numeta G16%E sa má zastaviť alebo sa má znížiť rýchlosť podávania infúzie tak, ako sa považuje za klinicky vhodné a bezpečné,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika, napríklad informácie pre zdravotníckych pracovníkov. Bolo schválené priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom spolu s časovým harmonogramom pre distribúciu,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že sa má uskutočniť perspektívna bezpečnostná neintervenčná štúdia po uvedení na trh na ďalšie vyhodnotenie hladín horčička pozorovaných u donosených novonarodených dojčiat a detí do dvoch rokov veku liečených liekom Numeta G16%E v bežnej klinickej praxi.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek Numeta G16%E na parenterálnu výživu pre donosené novonarodené dojčatá a deti do dvoch rokov veku, keď perorálna alebo enterálna výživa nie je možná, nie je dostatočná alebo je kontraindikovaná, ostáva

priaznivý a podlieha upozorneniam, ďalším činnostiam dohľadu nad liekmi a ďalším schváleným opatreniam na minimalizovanie rizika.

Výbor PRAC v súlade s článkom 107 písm. j) ods. 3 smernice 2001/83/ES odporúča na základe konsenzu, aby

- a. držiteľia povolenia na uvedenie na trh sponzorovali bezpečnostnú štúdiu po uvedení na trh spolu s následným vyhodnotením výsledkov tejto štúdie (pozri prílohu V – Podmienky vydania povolení na uvedenie na trh),
- b. držiteľia povolenia na uvedenie na trh vykonali opatrenia na minimalizovanie rizika,
- c. sa zmenili povolenia na uvedenie na trh pre liek Numeta G16%E (v súlade so zmenami v informáciách o výrobku uvedených v prílohe IV).

Zhoda koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh po zvážení odporúčania výboru PRAC z 5. septembra 2013 podľa článku 107 písm. k) ods. 1 a ods. 2 smernice 2001/83/ES dosiahla zhodu v súvislosti s pozastavením povolení na uvedenie lieku Numeta G13%E na trh. Podmienka zrušenia pozastavenia povolení na uvedenie lieku Numeta G13%E na trh je uvedená v prílohe III. Na uľahčenie jej plnenia na vnútroštátnej úrovni koordinačná skupina CMDh usúdila, že má byť predložené vysvetlenie dohľadu nad príslušným postupom na plnenie tejto podmienky na zrušenie pozastavenia lieku Numeta G13%E, a preto bola v prílohe III pridaná veta:

„Držiteľ povolenia na uvedenie na trh má v spolupráci s referenčným členským štátom schváliť príslušný postup, ktorý sa použije na splnenie tejto podmienky na zrušenie pozastavenia.“

Koordinačná skupina CMDh dosiahla tiež zhodu v súvislosti so zmenou v povoleniach na uvedenie lieku Numeta G16%E na trha príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľa sú uvedené v prílohe IV a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe V.

Časový harmonogram na plnenie zhody je uvedený v prílohe VI.