

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga zanje

Znanstveni zaključki in podlaga zanje

Skupina CMDh je preučila priporočilo odbora PRAC z dne 5. septembra 2013 glede zdravil Numeta G13%E in Numeta G16%E ter se strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki odbora PRAC ter podlago zanje, kot je navedeno spodaj:

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Numeta G13%E in Numeta G16%E, ki ga je opravil odbor PRAC

Zdravili Numeta G13%E in Numeta G16%E sta industrijsko izdelani, toplotno sterilizirani raztopini za parenteralno prehrano (glukoza, lipidi, aminokisline in elektroliti). Zdravilo Numeta G13%E je posebej zasnovano za nedonošenčke, pri katerih je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana. Zdravilo Numeta G16%E je indicirano za parenteralno prehrano pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, kadar je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana. Zdravilo Numeta je z decentraliziranim postopkom (DCP) registrirano v 18 evropskih državah.

Parenteralna prehrana je uporaba intravenskih makrohranil, elektrolitov, mikrohranil in tekočin, ki omogočajo prehransko podporo pri bolnikih, ki se niso zmožni prehranjevati peroralno ali enteralno. Raztopine za parenteralno prehrano se dovajajo prek perifernega ali centralnega venskega katetra. Parenteralna prehrana je v nekaterih okoliščinah nujna. Na voljo so različne metode priprave ter dovajanja.

Prvotno vlogo za zdravili Numeta G13%E in Numeta G16%E je podprla prospektivna, multicentrična, neprimerjalna, odprta študija 3. faze (Ped3CB/P01/06/MuB). Primarni cilj te študije je bil pridobiti dnevne podatke o varnosti delovanja nabora zdravil Numeta pri praktični terapijski uporabi v 5 dneh študije in med obdobjem neobveznega zdravljenja nedonošenčkov. Na splošno so ugotovili, da je bilo zdravilo Numeta sprejemljivo za pediatrično klinično osebje glede ravnanja, preprostosti uporabe in časa od predpisovanja do infundiranja. V povezavi z merili za učinkovitost so različne formulacije zdravila Numeta vzdrževale ali povečale telesno maso.

Varnostne težave pri zdravilih Numeta, navedene v prvotni vlogi in načrtu obvladovanja tveganja, vključujejo napake pri dajanju zdravila, uporabo zdravila Numeta pri bolnikih s preobčutljivostjo na eno od sestavin, uporabo zdravila Numeta pri bolnikih s hudo presnovno boleznijo, s katetrom povezano okužbo ter sepso, sindrom ponovnega hranjenja, uporabo zdravila Numeta pri bolnikih z določeno organsko okvaro in ekstrapazacijo ter tromboflebitisom, kadar se daje periferno. Menijo, da so ta tveganja splošni zapleti parenteralne uporabe, kot je opisano v skupnem članku o pediatrični parenteralni prehrani, ki sta ga pripravila Evropsko združenje za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition – ESPGHAN) ter Evropsko združenje za klinično prehrano in presnovo (European society for clinical nutrition and metabolism – ESPEN).

Pri zdravilu Numeta G13%E so odkrili novo varnostno težavo, ki jo je po prejemu poročil o primerih hipermagneziemije pri nedonošenčkih izpostavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Da bi preprečil kakršno koli morebitno škodo pri nedonošenčkih, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odločil, da zdravilo odpokliče s trga.

Glede na negotovosti v zvezi z ustreznostjo ravni magnezija v zdravilu Numeta G13%E in njene klinične posledice, vključno z negotovostjo glede razpoložljivosti ustreznih alternativ v državah članicah EU, je švedski pristojni organ v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES Evropsko agencijo za zdravila obvestil o nujnosti ponovnega pregleda in zaprosil odbor PRAC, da poda priporočila glede razmerja med tveganji in koristmi zdravila Numeta G13%E.

Čeprav poročil glede zdravila Numeta G16%E ni bilo, se je odbor PRAC na svojem sestanku, ki je potekal junija 2013, odločil, da bo to zdravilo prav tako vključeno v sklop napotitvenega postopka,

saj vsebuje magnezij in se uporablja pri novorojenčkih ter dojenčkih/malčkih, starih do dveh let, ki so lahko prav tako izpostavljeni tveganju za razvoj hipermaгнезиemije.

Skladno s členom 6(1)(d) Uredbe (ES) št. 1901/2006, kot je bila spremenjena, je pediatrični odbor PDCO svoje mnenje podal na podlagi tega pregleda.

Klinična varnost

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v svoji globalni varnostni podatkovni zbirki pri zdravilu Numeta G13%E odkril 14 poročil primerov hipermaagneziemije ali povišane ravni magnezija, pri zdravilu Numeta G16%E pa en primer.

Ravni magnezija v teh poročilih primerov so se gibale od 1,025 mmol/l do > 1,5 mmol/l, pri čemer so pri 9 od 14 primerov poročali o ravneh, višjih od 1,2 mmol/l, pri enem primeru pa o ravni > 1,5 mmol/l.

Pri uporabi zdravil Numeta G13%E in Numeta G16%E niso poročali o nobenih kliničnih simptomih, povezanih s hipermaagneziemijo.

Magnezij je pomemben elektrolit, predvsem pri nedonošenčkih. Ima več pomembnih funkcij v telesu: je kofaktor (sodelujoči dejavnik) pri sintezi DNK ter beljakovin, oksidativni fosforilaciji, dejavnosti encimov in uravnavanju izločanja paratiroidnih hormonov (Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils in sod., 1999). Magnezij ima prav tako ključno vlogo pri vzdrževanju normalnega delovanja živcev in mišic, srčni vzdržljivosti, živčno-mišični prevodnosti, krčenju mišic, vazomotoričnem tonusu ter uravnovešenem imunskem odzivu (Brandao in sod., 2013).

Pokazali so, da magnezij izboljša nevrološki izid pri nedonošenčkih, če se daje materi pred porodom (Doyle in sod., 2010), in da ima nevroprotektivne učinke tudi v drugih okoliščinah.

V študijah, v katerih so preučevali ravni magnezija pri nedonošenčkih, so poročali o višjih ravneh magnezija kot pri zrelejših novorojenčkih, kar kaže, da je lahko raven magnezija v plazmi obratno sorazmerna s somatsko zrelostjo (Ariceta in sod., 1995; Tsang in sod., 1970). Na splošno so v večini študij pri nedonošenčkih, donošenčkih in otrocih poročali o izmerjenih ravneh magnezija v serumu pod 1 mmol/l.

Večina bolnikov s hipomagneziemijo nima akutnih simptomov, vendar lahko kljub temu povzroči osteoporozo in je povezana s povečanim vnetjem ter presnovnim sindromom. Huda hipomagneziemija je redka, vendar lahko povzroči epileptične napade, zaspanost, srčno ventrikularno defibrilacijo, hipokaliemijo in hipokalcemijo (Whang in sod., 1994), zato je primerno, da raztopina za prehrano nedonošenčkov vsebuje magnezij kot en elektrolit, čeprav je treba količino uravnovesiti, da omogoči ustrezne ravni.

Hipermagneziemija je resno klinično stanje, ki lahko povzroči generalizirano šibkost, dihalno odpoved, hipotenzijo, aritmije (predvsem, če tega ni mogoče drugače razložiti na podlagi kliničnega stanja dojenčka/otroka). Hipermaagneziemija lahko povzroči tudi nespecifične simptome, kot so slabost, bruhanje in zardevanje. Treba je izpostaviti, da klinični znaki morda ne bodo opazni, dokler hipermaagneziemija ne postane resna.

Zgodnje odkrivanje in zdravljenje hipermaagneziemije lahko prepreči ali zmanjšata smrtno nevarne dogodke, vendar se to lahko spregleda pri večini bolnikov z blago hipermaagneziemijo, saj meritve ravni magnezija v klinični praksi niso rutinske.

Ledvice so glavni organ, ki uravnava homeostazo magnezija, zato je poslabšano ledvično delovanje najpogostejši vzrok hipermaagneziemije pri otrocih (Ali in sod., 2003). Hipermaagneziemijo pri novorojenčkih lahko povzroči tudi povečano breme magnezija, kot je uporaba magnezijevega sulfata pri materi za zdravljenje preeklampsije, zdravljenje novorojenčka z magnezijem ali zmanjšano izločanje magnezija iz ledvic zaradi nedonošenosti ter asfiksije (Hyun in sod., 2011).

Numeta G13 %E

Zdravilo Numeta G13%E je indicirano za parenteralno prehrano nedonošenčkov, pri katerih je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana.

Vsebnost magnezija v zdravilu Numeta G13%E je 0,43 mmol/100 ml. Če nedonošenček tretji dan prejme 4 g aminokislin/kg/dan, to pomeni 127,7 ml/kg/dan ali 0,55 mmol/kg/dan magnezija. Ta vnos magnezija z zdravilom Numeta G13%E je videti večji od priporočil Ameriškega združenja za parenteralno in enteralno prehrano (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition – ASPEN) in smernic ESPGHAN/ESPEN za nedonošenčke (od 0,15 do 0,25 mmol/kg/dan oziroma od 0,13 do 0,25 mmol/kg/dan).

Glede na število primerov hipermaгнеziemije, o katerih so poročali pri zdravilu Numeta G13%E, ranljivost populacije bolnikov, težave pri prepoznavanju kliničnih simptomov hipermaagneziemije pri tej populaciji bolnikov in vsebnost magnezija v zdravilu Numeta G13%E v primerjavi z zadevnimi priporočili za vnos magnezija v smernicah ter literaturi je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpostavil potrebo po reformulaciji zdravila.

Odbor PRAC je na podlagi vseh razpoložljivih dokazov, vključno z nasvetom pediatričnega odbora PDCO, sklenil, da je tveganje hipermaagneziemije povečano zaradi klinične kompleksnosti odkrivanja simptomov pri tej populaciji bolnikov in zmanjšane ledvičnega očistka magnezija pri novorojenčkih, ki lahko povzroči morebitno vztrajno povišane ravni magnezija (Mittendorf in sod., 2001).

Zato je ocenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Numeta G13%E v trenutni formulaciji ni ugodno. Priporočil je, da se dovoljenje za promet z zdravilom začasno umakne, zdravilo pa reformulira z ravni magnezija, ki je upravičena na podlagi najsodobnejšega znanja na strokovnem področju.

Numeta G16 %E

Zdravilo Numeta G16%E je indicirano za parenteralno prehrano pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, kadar je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana.

Smernica ESPEN/ESPGHAN priporoča manjši vnos magnezija, ki je 0,2 mmol/kg/dan za dojenčke, stare 0–12 mesecev, in 0,1 mmol/kg/dan za otroke, stare od 1 do 13 let.

Pri največjem odmerku 96,2 ml/kg/dan se z zdravilom Numeta G16%E vnese 0,3 mmol/kg/dan magnezija, kar je nad priporočenimi ravni. Posledično je prisotno tveganje hipermaagneziemije, predvsem pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem.

Do danes so prejeli samo eno poročilo o hipermaagneziemiji pri zdravilu Numeta G16%E (raven magnezija 1,14 mmol/l), vendar je bilo to poročilo nezanesljivo, saj se je zdravilo Numeta G16%E dodajal magnezij, poročali pa niso o nobenih povezanih neželenih dogodkih. Poleg tega novi podatki, ki jih je izpostavil odbor PDCO, kažejo, da so lahko pediatrični referenčni razponi za magnezij večji, kot so menili prej (Pobuda kanadskih laboratorijev za referenčne intervale v pediatriji [CALIPER]¹). Če povzamemo, ni nobenega zanesljivega poročila o hipermaagneziemiji pri zdravilu Numeta G16%E, nobenih dokazov o škodi, obstajajo pa negotovosti, povezane s pediatričnimi referenčnimi razponi za magnezij, ki so lahko večji, kot so menili prej.

Poleg tega je odbor PRAC upošteval razlike pri populaciji z indikacijo za zdravilo Numeta G16%E v primerjavi z zdravilom Numeta G13%E in da je nefrogeni razvoj pri donošenčkih ter otrocih, starih do dveh let, naprednejši. Čeprav je glomerularna nezrelost v prvih nekaj mesecih po rojstvu še vedno prisotna in je prilagodljivost nezrelih ledvic ob čezmernem vnosu elektrolitov omejena, bo spremljanje ravni magnezija v serumu zmanjšalo morebitno tveganje – prvo spremljanje ob

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

izhodišču, potem pa se pogostnost sledenja določi na podlagi kliničnih okoliščin in rutinske klinične prakse. Informacije o zdravilu je treba posodobiti, tako da zdravstveno osebje obvešča o morebitnem tveganju hipermaгнезиemije in vključujejo nasvet glede spremljanja, predvsem pri ranljivejših podskupinah.

Tveganje hipermaagneziemije in vse ukrepe, potrebne za zmanjševanje tega tveganja (tj. dogovorjene dodatne farmakovigilancijske dejavnosti, navedene zgoraj, ter dejavnosti za zmanjševanje tveganja, kot je neposredna komunikacija z zdravstvenimi delavci, spremembe informacij o zdravilu), je treba vključiti v posodobljen načrt obvladovanja tveganja (RMP), ki naj prav tako vsebuje predloge za vrednotenje učinkovitosti dejavnosti za zmanjševanje tveganja.

Poleg teh ukrepov mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom po odobritvi dovoljenja za promet opraviti tudi prospektivno neintervencijsko študijo varnosti, s katero bo nadalje ocenil ravni magnezija, opažene pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, ki se zdravijo z zdravilom Numeta G16%E v rutinski klinični praksi.

Na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov menijo, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Numeta G16%E še vedno ugodno, če se upoštevajo opozorila in uvedejo dogovorjene dodatne farmakovigilancijske dejavnosti ter ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Splošni zaključki in pogoji dovoljenj za promet z zdravili

Numeta G13 % E

Na podlagi vseh podatkov, ki jih je v pisni obliki predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, prošnje zainteresirane strani in nasveta odbora PDCO je odbor PRAC sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Numeta G13%E za parenteralno prehranjevanje nedonošenčkov, kadar je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana, ni več ugodno.

Odbor PRAC je zato priporočil začasen umik dovoljenja za promet z zdravilom Numeta G13%E.

Za preklic začasnega umika dovoljenja za promet z zdravilom mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom reformulirati zdravilo tako, da bo vsebovalo raven magnezija, ki temelji na najnovejšem znanju na strokovnem področju.

Numeta G16 % E

Po preučitvi vseh podatkov, ki jih je v pisni obliki predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, prošnje zainteresirane strani in nasveta odbora PDCO je odbor PRAC zaključil, da:

- a. morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravili sponzorirati študijo o varnosti zdravila v obdobju trženja in nadaljnje vrednotenje rezultatov študije;
- b. naj imetniki dovoljenj za promet z zdravili izvajajo ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- c. so potrebne spremembe dovoljenj za promet z zdravili.

Odbor PRAC je menil, da je za sporočanje izida trenutnega pregleda zadevnemu zdravstvenemu osebju potrebna neposredna komunikacija z zdravstvenimi delavci (DHPC).

Odbor PRAC je prav tako priporočil, naj imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži posodobljen načrt obvladovanja tveganja (RMP) v 3 mesecih po koncu postopka, vključno s predlogi za vrednotenje učinkovitosti dejavnosti za zmanjševanje tveganja. Opraviti je treba prospektivno, neintervencijsko študijo varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, s katero se bodo nadalje ocenile ravni magnezija, opažene pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, ki se zdravijo z zdravilom Numeta G16%E v rutinski klinični praksi. Imetnik dovoljenja za

promet z zdravilom mora protokol za zgoraj navedeno študijo predložiti skupaj s posodobljenim načrtom obvladovanja tveganja.

Odbor PRAC je sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Numeta G16%E za parenteralno prehrano pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, kadar je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana, ostaja ugodno, če se upoštevajo opozorila in uvedejo dogovorjene dodatne farmakovigilancijske dejavnosti ter ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Numeta G13 %E

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravilo Numeta G13%E;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, objavljene literature, izkušenj iz obdobja trženja glede varnosti in učinkovitosti zdravila Numeta G13%E, predvsem v povezavi s tveganjem hipermagneziemije, ter prošnjo zainteresirane strani in nasvet odbora PDCO;
- odbor PRAC je upošteval vlogo magnezija pri razvoju nedonošenčkov in pregledal vse razpoložljive podatke o tveganju hipermagneziemije pri tej populaciji, razpoložljive klinične smernice o parenteralnem vnosu magnezija pri nedonošenčkih ter vsebnost magnezija v trenutni formulaciji zdravila Numeta G13%E;
- odbor PRAC je zaključil, da je tveganje hipermagneziemije prisotno, kadar se zdravilo Numeta G13%E uporablja pri nedonošenčkih.

Na podlagi varnostnih težav, povezanih s hipermagneziemijo pri ranljivi populaciji bolnikov, za katero je zdravilo indicirano (nedonošenčki), ki jih povzroča vsebnost magnezija v trenutni formulaciji zdravila Numeta G13%E, in upoštevajoč poročane primere ter razpoložljive dokaze iz literature in smernic, je odbor PRAC sklenil, da skladno s členom 116 Direktive 2001/83/ES razmerje med tveganji in koristmi zdravila Numeta G13%E za parenteralno prehrano nedonošenčkov, pri katerih je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana, ni več ugodno.

Zato je v skladu z določbami člena 107j(3) Direktive 2001/83/ES priporočil začasen umik dovoljenj za promet z zdravilom Numeta G13%E.

Za preklic začasnega umika morajo nacionalni pristojni organi držav članic preveriti, ali imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnjuje naslednje pogoje:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora reformulirati zdravilo tako, da bo vsebovalo raven magnezija, ki je upravičena na podlagi najsodobnejšega znanja na strokovnem področju (glejte Prilogo III – Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom).

Numeta G16 %

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 107i Direktive 2001/83/ES za zdravilo Numeta G16%E;

- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, objavljene literature, izkušenj iz obdobja trženja glede varnosti in učinkovitosti zdravila Numeta G16%E, predvsem v povezavi s tveganjem hipermagneziemije, ter prošnjo zainteresirane strani in nasvet odbora PDCO;
- odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke o tveganju hipermagneziemije pri novorojenčkih in otrocih, starih do dveh let;
- odbor PRAC je upošteval vlogo magnezija pri razvoju donošenčkov in otrok, starih do dveh let, vse razpoložljive smernice o parenteralnem vnosu magnezija pri novorojenčkih ter otrocih, starih do dveh let, in vsebnost magnezija v trenutni formulaciji zdravila Numeta G16%E;
- odbor PRAC je menil, da obstaja morebitno tveganje hipermagneziemije, kadar se zdravilo Numeta G16%E uporablja pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, predvsem pri bolnikih s poslabšanim ledvičnim delovanjem, ter pri novorojenčkih mater, ki so pred porodom prejemale nadomestke magnezija;
- odbor PRAC je na podlagi trenutno razpoložljivih varnostnih podatkov sklenil, da je treba za vzdrževanje ugodnega razmerja med tveganji in koristmi zdravila za parenteralno prehrano pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, kadar je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana, v informacije o zdravilu vključiti dodatna opozorila o tveganju hipermagneziemije.
- Poleg tega je treba na izhodišču in pozneje v ustreznih presledkih spremljati ravni magnezija, skladno z rutinsko klinično prakso in potrebami posameznega bolnika. To je še posebej pomembno pri bolnikih s povečanim tveganjem za razvoj hipermagneziemije, vključno z bolniki s poslabšanim ledvičnim delovanjem, bolniki, ki prejemajo druga zdravila, ki jih izpostavijo tveganju za razvoj hipermagneziemije, ali bolniki, ki prejemajo magnezij iz drugih virov, kot so novorojenčki, katerih matere so pred porodom prejemale magnezij. Če so ravni magnezija v serumu povišane, je treba infundiranje zdravila Numeta G16%E prekiniti ali zmanjšati hitrost infundiranja, kot je klinično primerno in varno;
- odbor PRAC je prav tako zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, na primer informacije za zdravstvene delavce. Potrjena je bila neposredna komunikacija z zdravstvenimi delavci, skupaj z urnikom distribucije;
- odbor PRAC je prav tako sklenil, da je treba opraviti prospektivno, neintervencijsko študijo varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, s katero bo nadalje ocenil ravni magnezija, opažene pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, ki se zdravijo z zdravilom Numeta G16%E v rutinski klinični praksi.

Odbor PRAC je posledično zaključil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Numeta G16%E za parenteralno prehrano pri donošenčkih in otrocih, starih do dveh let, kadar je peroralna ali enteralna prehrana nemogoča, nezadostna ali kontraindicirana, ostaja ugodno, če se upoštevajo opozorila in uvedejo dogovorjene dodatne farmakovigilančne dejavnosti ter ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Odbor PRAC v skladu s členom 107j(3) Direktive 2001/83/ES soglasno priporoča, da:

- a. imetniki dovoljenj za promet z zdravili sponzorirajo študijo varnosti zdravila v obdobju trženja in nadaljnje vrednotenje rezultatov študije (glejte Prilogo V – Pogoji dovoljenj za promet z zdravilom);
- b. imetniki dovoljenj za promet z zdravili izvajajo ukrepe za zmanjšanje tveganja;
- c. je treba dovoljenja za promet z zdravilom Numeta G16%E spremeniti (skladno s spremembami informacij o zdravilu, določenih v Prilogi IV).

Dogovor skupine CMDh

Skupina CMDh je po obravnavi priporočila odbora PRAC z dne 5. septembra 2013 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES sprejela dogovor glede začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom Numeta G13%E. Pogoji za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom Numeta G13%E so določeni v Prilogi III. Za uvedbo začasnega umika na nacionalni ravni je skupina CMDh menila, da je treba pripraviti pojasnitev za nadzorovanje ustreznega postopka za izpolnjevanje pogojev za preklic začasnega umika dovoljenj za promet z zdravilom Numeta G13%E, zato so Prilogi III dodali naslednje:

„Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora v sodelovanju z referenčno državo članico dogovoriti o ustreznem postopku, ki bo uporabljen za izpolnjevanje pogojev za preklic začasnega umika.“

Skupina CMDh se je prav tako dogovorila glede spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Numeta G16%E, ki so za zadevne dele povzetka glavnih značilnosti zdravila ter navodilo za uporabo navedeni v Prilogi IV in so predmet pogojev, določenih v Prilogi V.

Časovni raspored za izvajanje dogovora je opredeljen v Prilogi VI.