

## **Příloha I**

**Seznam názvů léčivého(léčivých) přípravku(ů), léková(é) forma(y),  
koncentrace, způsob(y) podání, držitel(é) rozhodnutí o registraci v  
členských státech**

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Rakousko	Baxter Healthcare GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 15 1020 Wien Austria	Numeta G 13 % E Emulsion zur Infusion	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Rakousko	Baxter Healthcare GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 15 1020 Wien Austria	Numeta G 16 % E Emulsion zur Infusion	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Belgie	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETAH G13%E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Belgie	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETAH G16%E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Česká republika	BAXTER CZECH spol. s r.o. Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 Czech Republic	NUMETA G13%E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Česká republika	BAXTER CZECH spol. s r.o. Karla Engliše 3201/6 150 00 Praha 5 Czech Republic	NUMETA G16%E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Dánsko	Baxter A/S Gydevang 43 DK-3450 Allerød Denmark	Numeta G13E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Dánsko	Baxter A/S Gydevang 43 DK-3450 Allerød Denmark	Numeta G16E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Finsko	Baxter Oy Tammasaarekatu 1 PL 119 00181 HELSINKI Finland	Numeta G13E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Finsko	Baxter Oy Tammasaarekatu 1 PL 119 00181 HELSINKI Finland	Numeta G16E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Francie	Baxter S.A.S. 6 Avenue Louis Pasteur 78310 Maurepas France	NUMETAH G13%E, émulsion pour perfusion	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Francie	Baxter S.A.S. 6 Avenue Louis Pasteur 78310 Maurepas France	NUMETAH G16%E, émulsion pour perfusion	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Německo	Baxter Deutschland GmbH Edisonstr. 4 85716 Unterschleißheim Germany	Numeta G 13 % E Emulsion zur Infusion	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Německo	Baxter Deutschland GmbH Edisonstr. 4 85716 Unterschleißheim Germany	Numeta G 16 % E Emulsion zur Infusion	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Řecko	Baxter HELLAS Ltd Metsovou 3 Neo Hrakleio 14121, Athens Greece	NUMETA G 13 % E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Řecko	Baxter HELLAS Ltd Metsovou 3 Neo Hrakleio 14121, Athens Greece	NUMETA G 16 % E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Irsko	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13% E Emulsion for Infusion	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Irsko	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16% E Emulsion for Infusion	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Itálie	Baxter S.p.A. Piazzale dell' Industria, 20 00144 ROMA Italy	NUMETA	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Itálie	Baxter S.p.A. Piazzale dell' Industria, 20 00144 ROMA Italy	NUMETA	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyslený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Lucembursko	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETZAH G13%E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Lucembursko	BAXTER S.A. Bd. René Branquart 80 7860 Lessines Belgium	NUMETZAH G16%E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Malta	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13%E, Emulsion for Infusion	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Malta	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16%E, Emulsion for Infusion	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Norsko	Baxter AS Gjerdrumsvei 11 0468 Oslo Norway	Numeta G13E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Norsko	Baxter AS Gjerdrumsvei 11 0468 Oslo Norway	Numeta G16E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Polsko	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa Poland	NUMETA G 13 % E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyslený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Polsko	Baxter Polska Sp. z o.o. ul. Kruczkowskiego 8 00-380 Warszawa Poland	NUMETA G 16 % E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Portugalsko	Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. Zona Industrial da Abrunheira Edifício 10 - Sintra Business Park 2710-089 Sintra Portugal	Numeta G13%E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Portugalsko	Baxter Médico-Farmacêutica, Lda. Zona Industrial da Abrunheira Edifício 10 - Sintra Business Park 2710-089 Sintra Portugal	Numeta G16%E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Španělsko	Baxter S.L. Poligono Industrial Sector 14 Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	NUMETA G13%E, emulsión para perfusión	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Španělsko	Baxter S.L. Poligono Industrial Sector 14 Pouet de Camilo, 2 46394 Ribarroja del Turia (Valencia) Spain	NUMETA G16%E, emulsión para perfusión	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Švédsko	Baxter Medical AB Box 63 164 94 Kista Sweden	Numeta G13E	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání

<b>Členský stát (EHP)</b>	<b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>	<b>Smyšlený název Název</b>	<b>Koncentrace</b>	<b>Léková forma</b>	<b>Způsob podání</b>
Švédsko	Baxter Medical AB Box 63 164 94 Kista Sweden	Numeta G16E	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Nizozemsko	Baxter B.V. Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	NUMETA G13%E emulsie voor infusie	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Nizozemsko	Baxter B.V. Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	NUMETA G16%E emulsie voor infusie	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Velká Británie	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13%E Emulsion for Infusion	13%	Infuzní emulze	Intravenózní podání
Velká Británie	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16%E Emulsion for Infusion	16%	Infuzní emulze	Intravenózní podání

## **Příloha II**

### **Vědecké závěry a zdůvodnění závěrů**



## **Vědecké závěry a zdůvodnění závěrů**

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 5. září 2013 s ohledem na přípravky Numeta G13%E a Numeta G16%E odsouhlasila celkové vědecké závěry výboru PRAC a odůvodnění dále uvedených závěrů:

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků Numeta G 13%E a Numeta G16%E výborem PRAC**

Přípravky Numeta G13%E a Numeta G16%E jsou průmyslově vyráběné, tepelně sterilizované roztoky pro parenterální výživu (roztoky glukózy, lipidů, aminokyselin a elektrolytů). Přípravek Numeta G13%E je specificky navržen pro předčasně narozené děti, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa. Přípravek Numeta G16%E je indikován pro parenterální výživu u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa. Přípravek Numeta je v Evropě registrován v 18 zemích decentralizovaným postupem.

Parenterální výživa je použití intravenózních makronutrientů, elektrolytů, mikronutrientů a tekutin za účelem poskytnutí nutriční podpory u pacientů, které nelze krmit perorální či enterální výživou. Roztoky pro parenterální výživu se podávají periferním nebo centrálním žilním katétrem.

Parenterální výživa je v určitých situacích nezbytná, přičemž existují různé dostupné metody její přípravy a podání.

Výchozí žádost pro přípravky Numeta G13%E a Numeta G16%E byla podpořena prospektivní multicentrickou nekomparativní otevřenou studií fáze 3 (Ped3CB/P01/06/MuB). Primárním cílem této studie bylo poskytnout každodenní informace o bezpečnosti řady přípravků Numeta při praktickém terapeutickém použití po dobu 5 dní trvání studie a během případného dalšího léčebného období u předčasně narozených dětí. Celkově byl přípravek Numeta považován pediatrickým klinickým personálem za přijatelný ve smyslu manipulace, snadnosti použití a času od předpisu do infuze. Co se týče měřítek účinnosti, různé formy přípravku Numeta byly schopny udržet nebo zvýšit tělesnou hmotnost.

Bezpečnostní rizika přípravků Numeta uvedená ve výchozí žádosti a plánu řízení rizik zahrnují chyby při podání léčiva, použití přípravku Numeta u pacientů s přecitlivělostí na jednu ze součástí, použití přípravku Numeta u pacientů se závažným metabolickým onemocněním, katérové infekce a sepse, realimentační syndrom, použití přípravku Numeta u pacientů s určitým orgánovým poškozením a extravazací a tromboflebitidu při periferním podání. Tato rizika jsou obecně považována za komplikace použití parenterální výživy, jak bylo nastíněno ve společném článku týkajícím se pediatrické parenterální výživy vydaném Evropskou společností pro pediatrickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) a Evropskou společností pro klinickou výživu a metabolismus (ESPEN).

Nové bezpečnostní riziko bylo zjištěno na základě signálu vydaného držitelem rozhodnutí o registraci (MAH) po přijetí hlášení případů hypermagnezémie u předčasně narozených dětí u přípravku Numeta G13%E. Aby nemohlo dojít k žádnému možnému poškození předčasně narozených dětí, držitel rozhodnutí o registraci se rozhodl stáhnout přípravek z trhu.

Vzhledem k nejistotě ohledně přiměřenosti hladiny hořčíku v přípravku Numeta G13%E a klinických následků i vzhledem k nejistotě ohledně dostupnosti adekvátních alternativ v rámci členských států EU vyznamenal příslušný švédský orgán Evropskou agenturu pro léčivé přípravky podle článku 107i směrnice 2001/83/ES o naléhavé potřebě provést přezkoumání a požádal výbor PRAC o vydání doporučení ohledně poměru přínosů a rizik u přípravku Numeta G13%E.

Ačkoli u přípravku Numeta G16%E nebyla obdržena žádná hlášení, výbor PRAC na svém setkání v červnu 2013 rozhodl, že tento přípravek by měl být do daného přezkoumání zařazen také

vzhledem k obsahu hořčíku a vzhledem k tomu, že se používá u novorozenců a kojenců/batolat až do dvou let věku, kteří mohou být rovněž vystaveni riziku rozvoje hypermagnezémie.

Podle článku 6 odst. 1 písm. d) nařízení (ES) č. 1901/2006, ve znění pozdějších předpisů, bylo v kontextu tohoto přehledu zjištěno stanovisko výboru PDCO.

### **Klinická bezpečnost**

Držitel rozhodnutí o registraci zjistil ve své globální bezpečnostní databázi 14 hlášených případů hypermagnezémie nebo zvýšené hladiny hořčíku spojených s přípravkem Numeta G13%E a jeden případ spojený s přípravkem Numeta G16%E.

Hladiny hořčíku udávané u těchto případů se většinou pohybovaly v rozsahu od 1,025 mmol/l do > 1,5 mmol/l, přičemž u 9 ze 14 případů byly hlášeny hladiny vyšší než 1,2 mmol/l a v jednom případě byla hlášena hladina > 1,5 mmol/l.

Při použití přípravku Numeta G13%E nebo Numeta G16%E nebyly hlášeny klinické symptomy spojené s hypermagnezemií.

Hořčík je významný elektrolyt, zejména u předčasně narozených dětí. Hořčík má v lidském těle několik významných funkcí; jedná se o kofaktor syntézy DNA a proteinů, oxidativní fosforylace, aktivity enzymů a regulace sekrece parathormonu (*Volpe, 2013; Ayuk a Gittoes, 2011; Shils a kol., 1999*). Hořčík také hraje kriticky významnou úlohu při udržování normální funkce nervů a svalů, srdeční excitability, nervosvalového vedení, svalové kontrakce, vasomotorického tonu a vyvážené imunitní odpovědi (*Brandao a kol., 2013*).

Bylo prokázáno, že hořčík u nedonošených dětí zlepšuje neurologické výsledky, je-li podán matce před porodem (*Doyle a kol., 2010*) a má se za to, že také za jiných okolností má neuroprotektivní účinky.

Studie zkoumající hladiny hořčíků u předčasně narozených dětí udávají vyšší hladiny hořčíku ve srovnání se zralejšími novorozenci, což naznačuje, že plazmatická hladina hořčíku může být nepřímo úměrně spojená s tělesnou zralostí (*Ariceta a kol., 1995; Tsang a kol., 1970*). Ve většině studií, které udávaly naměřené hladiny sérového hořčíku u předčasně narozených dětí, novorozenců narozených v termínu a dětí, byly celkově hlášeny hodnoty pod 1 mmol/l.

Většina pacientů s hypomagnezemií nevykazuje akutní symptomy, ale tento stav může vést k osteoporóze a koreluje se zvýšenou mírou zánětu a metabolickým syndromem. Závažná hypomagnezémie je vzácná, ale může způsobit epileptické záchvaty, malátnost, defibrilaci srdečních komor, hypokalémii a hypokalciémii (*Whang a kol., 1994*). Je proto doporučeno, aby nutriční roztok pro předčasně narozené děti obsahoval hořčík ve formě jednoho elektrolytu, přičemž množství by mělo být vyvážené tak, aby se dosáhlo vhodných hladin.

Hypermagnezémie je závažný klinický stav, který může vést ke generalizované slabosti, respiračnímu selhání, hypotenzi, arytmiím (zejména pokud je nelze vysvětlit klinickým stavem kojence/dítěte). Hypermagnezémie může způsobit také nespecifické symptomy, jako jsou nevolnost, zvracení a zrudnutí. Je nutné říci, že klinické příznaky nemusejí být zjištělné, dokud hypermagnezémie nedosáhne závažného stupně.

Časně rozpoznání a léčba hypermagnezémie může zabránit život ohrožujícím příhodám nebo tyto příhody minimalizovat, nicméně většina případů mírné hypermagnezémie nemusí být diagnostikována, protože měření hladiny hořčíku se v klinické praxi běžně neprovádí.

Hlavním regulačním orgánem homeostázy hořčíku jsou ledviny a nejčastější příčinou hypermagnezémie u dětí jsou narušené renální funkce (*Ali a kol., 2003*). Neonatální hypermagnezémie může být také způsobena zvýšenou zátěží hořčíkem, např. podáváním síranu

hořečnatého matkám u preeklampsie, novorozeneckou terapií hořčíkem nebo sníženým vylučováním hořčíku v ledvinách z důvodu nezralosti a asfyxie (Hyun a kol., 2011).

### **Numeta G13%E**

Přípravek Numeta G13%E je indikován pro parenterální výživu u předčasně narozených dětí, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa.

Obsah hořčíku v přípravku Numeta G13%E je 0,43 mmol/100 ml. Aby předčasně narozené dítě třetího dne dostalo dávku 4 g aminokyselin/kg/den, mělo by dostat 127,7 ml/kg/den neboli 0,55 mmol/kg/den hořčíku. Zdá se, že tento příjem hořčíku u přípravku Numeta G13%E je vyšší než doporučení Americké společnosti pro parenterální a enterální výživu (ASPEN), a než je uvedeno v pokynech ESPGHAN/ESPEN pro předčasně narozené děti (0,15 až 0,25 mmol/kg/den, respektive 0,13–0,25 mmol/kg/den).

Vzhledem k počtu případů hypermagnezémie hlášených u přípravku Numeta G13%E, zranitelnosti populace pacientů, obtížím při rozpoznávání klinických symptomů hypermagnezémie u této populace pacientů a obsahu hořčíku v přípravku Numeta G13%E v kontextu relevantních doporučení pro příjem hořčíku v pokynech a literatuře identifikoval držitel rozhodnutí o registraci potřebu upravit lékovou formu přípravku.

Výbor PRAC po zvážení veškerých dostupných údajů včetně doporučení výboru PDCO dospěl k závěru, že riziko hypermagnezémie se zesiluje jak na základě klinicky složitějšího zjišťování symptomů u této populace pacientů, tak na základě skutečnosti, že renální clearance hořčíku je u novorozenců snižena, což vede k možnému přetrvávání zvýšených hladin hořčíku (Mittendorf a kol., 2001).

Poměr přínosů a rizik přípravku Numeta G13%E v současné lékové formě proto není považován za příznivý. Je proto doporučeno pozastavit rozhodnutí o registraci a provést úpravu lékové formy na takovou hladinu hořčíku, která je odůvodněná na základě nejnovějších poznatků v této oblasti.

### **Numeta G16%E**

Přípravek Numeta G16%E je indikován pro parenterální výživu u novorozenců narozených v termínu a dětí do 2 let věku, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa.

Pokyny EPSN/ESPGHAN doporučují u kojenců ve věku 0–12 měsíců nižší příjem hořčíku 0,2 mmol/kg/den a u dětí ve věku od 1 do 13 let 0,1 mmol/kg/den.

Maximální dávka přípravku Numeta G16%E 96,2 ml/kg/den dodává 0,3 mmol/kg/den hořčíku, což je hodnota přesahující doporučené hladiny. Následně vzniká možné riziko hypermagnezémie, zejména u pacientů s omezenými renálními funkcemi.

Dosud byl u přípravku Numeta G16%E hlášen pouze jeden případ hypermagnezémie (hladiny hořčíku 1,14 mmol/l), ale tato zpráva byla zkreslena, protože přípravek Numeta G16%E byl obohacen o další hořčík, a nebyly hlášeny žádné související nežádoucí účinky. Současné údaje zdůrazňované výborem PDCO navíc naznačují, že pediatrická referenční rozmezí u hořčíku jsou možná vyšší, než bylo původně předpokládáno (Kanadská laboratorní iniciativa zabývající se referenčními intervaly v pediatrii [CALIPER]<sup>1</sup>). Souhrnně proto lze říci, že neexistuje nezkrácená zpráva o hypermagnezémii u přípravku Numeta G16%E, neexistují důkazy o poškození pacientů a existuje nejistota ohledně referenčních rozmezí pro hořčík v pediatrii, která jsou možná vyšší, než bylo původně předpokládáno.

<sup>1</sup> Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals, [http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu\\_reference\\_intervals&sm=0](http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0), accessed 29/08/2013

Výbor PRAC vzal dále v úvahu rozdíly v indikované populaci pro přípravek Numeta G16%E oproti přípravku Numeta G13%E a také skutečnost, že u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku již nefrogenní vývoj postoupil dále. Ačkoli glomerulární nezralost přetrvává po dobu několika prvních měsíců po porodu a ačkoli nezralá ledvina má omezenou schopnost se přizpůsobit v případě nadměrného podání elektrolytů, potenciální riziko by mělo být sníženo monitorováním sérových hladin hořčíku se vstupním monitorováním při zahájení léčby a frekvencí následného monitorování určenou na základě klinických okolností a běžné klinické praxe. Informace o přípravku by měly být aktualizovány tak, aby informovaly zdravotnické pracovníky o možném riziku hypermagnezémie a aby poskytovaly doporučení ohledně monitorování zejména u zranitelnějších podskupin.

Riziko hypermagnezémie a veškerá opatření, která jsou považována za nutná pro snížení tohoto rizika (tj. odsouhlasené další aktivity v rámci farmakovigilance, jak je uvedeno výše, a aktivity pro minimalizaci rizik, jako jsou přímé informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, změny v informacích o přípravku), by měly být zohledněny v revidovaném plánu řízení rizik, který by také měl zahrnovat návrhy pro hodnocení účinnosti opatření pro minimalizaci rizik.

Kromě těchto opatření je výbor také toho názoru, že držitel rozhodnutí o registraci by měl provést prospektivní neintervenci studii bezpečnosti z období po registraci přípravku pro další hodnocení hladiny hořčíku pozorované u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku léčených přípravkem Numeta G16%E v běžné klinické praxi.

Na základě aktuálně dostupných informací je výbor toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Numeta G16%E zůstává příznivý, pokud budou implementována odsouhlasená výstražná upozornění, další aktivity v rámci farmakovigilance a další opatření pro minimalizaci rizik.

## **Celkové závěry a podmínky registrace**

### **Numeta G13%E**

Po zvážení veškerých předložených údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci v písemné formě, údajů předložených partnerskými organizacemi i doporučení výboru PDCO dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Numeta G13%E pro parenterální výživu u předčasně narozených dětí, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa, již není příznivý.

Výbor PRAC proto doporučil pozastavit registraci přípravku Numeta G13%E.

Pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci by měl držitel rozhodnutí o registraci upravit lékovou formu přípravku tak, aby obsahovala hladinu hořčíku odůvodněnou na základě nejnovějších poznatků v této oblasti.

### **Numeta G16%E**

Po zvážení veškerých předložených údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci v písemné podobě, údajů předložených partnerskými organizacemi a doporučení výboru PDCO dospěl výbor PRAC k závěru, že:

- a) držitelé rozhodnutí o registraci by měli sponzorovat bezpečnostní studii z období po uvedení přípravku na trhu i hodnocení sledování výsledků z této studie;
- b) držitelé rozhodnutí o registraci by měli provádět opatření pro minimalizaci rizik;
- c) rozhodnutí o registraci by měla být pozměněna.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že jsou třeba přímé informační dopisy odpovídajícím zdravotnickým pracovníkům sdělující výsledky současného přezkoumání.

Výbor PRAC také doporučil, aby držitel rozhodnutí o registraci do 3 měsíců od dokončení postupu předložil revidovaný plán řízení rizik včetně návrhů na hodnocení účinnosti aktivit pro minimalizaci rizik. Měla by být provedena prospektivní neintervennční studie bezpečnosti z období po registraci přípravku pro další hodnocení hladiny hořčíku pozorované u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku léčených přípravkem Numeta G16%E v běžné klinické praxi. Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit protokol výše zmíněné studie v rámci překládání revidovaného plánu řízení rizik.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Numeta G16%E pro parenterální výživu novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa, zůstává příznivý za předpokladu, že budou implementována odsouhlasená výstražná upozornění, další aktivity v rámci farmakovigilance a další opatření pro minimalizaci rizik.

## **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

### **Numeta G13%E**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES u přípravku Numeta G13%E;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré údaje dostupné z klinických studií, publikované literatury i zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku Numeta G13%E, zejména s ohledem na riziko hypermagnezémie, i údaje předložené partnerskými organizacemi a doporučení výboru PDCO;
- výbor PRAC vzal v úvahu roli hořčíku ve vývoji předčasně narozených dětí a přezkoumal veškeré dostupné údaje o riziku hypermagnezémie u této populace, dostupné klinické pokyny týkající parenterálního příjmu hořčíku u předčasně narozených dětí i obsah hořčíku v současné lékové formě přípravku Numeta G13%E;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že při podávání přípravku Numeta G13%E předčasně narozeným dětem existuje určité riziko hypermagnezémie.

Vzhledem k bezpečnostním obavám ohledně hypermagnezémie u zranitelné indikované populace pacientů (předčasně narozených dětí), které se objevily na základě obsahu hořčíku v současné lékové formě přípravku Numeta G13%E, a vzhledem k hlášeným případům a dostupným údajům z literatury i pokynů dospěl výbor PRAC v souladu s článkem 116 směrnice 2001/83/ES k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Numeta G13%E jako parenterální výživy pro předčasně narozené děti, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa, již není příznivý.

Výbor PRAC proto podle ustanovení dle článku 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES doporučil pozastavit registraci přípravku Numeta G13%E.

Pro zrušení pozastavení ověří příslušné vnitrostátní orgány členských států, že držitel rozhodnutí o registraci splnil následující podmínky:

Držitel rozhodnutí o registraci by měl upravit lékovou formu přípravku tak, aby obsahovala takovou hladinu hořčíku, která je odůvodněná na základě nejnovějších poznatků v této oblasti (viz příloha III – podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci).

## Numeta G16%E

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 107i směrnice 2001/83/ES u přípravku Numeta G16%E;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré údaje dostupné z klinických studií, publikované literatury i zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh týkající se bezpečnosti a účinnosti přípravku Numeta G16%E, zejména s ohledem na riziko hypermagnezémie, i údaje předložené partnerskými organizacemi a doporučení výboru PDCO;
- výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje o riziku hypermagnezémie u novorozenců narozených v termínu i dětí do dvou let věku;
- výbor PRAC zvážil úlohu hořčíku ve vývoji novorozenců narozených v termínu i dětí do dvou let věku, veškeré dostupné pokyny poskytující doporučení pro parenterální přívod hořčíku u novorozenců a dětí do dvou let věku a obsah hořčíku v současné lékové formě přípravku Numeta G16%E;
- výbor PRAC je toho názoru, že při podávání přípravku Numeta G16%E novorozencům narozeným v termínu a dětem do dvou let věku existuje potenciální riziko hypermagnezémie, zejména u pacientů se sníženými renálními funkcemi a novorozenců matek, které před porodem dostávaly suplementaci hořčíkem;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že vzhledem k aktuálně dostupným údajům o bezpečnosti by pro zachování příznivého poměru přínosů a rizik u parenterální výživy u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku, u nichž není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa, by mělo být do informací o přípravku vloženo další upozornění;
- navíc by měla být monitorována hladina hořčíku ve výchozím bodě a poté ve vhodných intervalech podle běžné klinické praxe a potřeb jednotlivých pacientů. To je zvláště důležité u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje hypermagnezémie včetně pacientů s narušenými renálními funkcemi, pacientů dostávajících dalších léčivých přípravků, které u nich působí riziko rozvoje hypermagnezémie, nebo pacientů dostávajících hořčík z jiných zdrojů včetně novorozenců, jejichž matky dostávaly hořčík v nedávném období před porodem. Jestliže jsou sérové hladiny hořčíku zvýšené, měla by být infuze přípravku Numeta G16%E zastavena nebo by měla být snížena její rychlost podle toho, co je považováno za klinicky vhodné a správné;
- výbor PRAC dospěl také k závěru, že jsou nutná další opatření pro minimalizaci rizik, jako jsou informace pro zdravotnické pracovníky. Byly odsouhlaseny přímé komunikační dopisy pro lékaře i časový plán jejich distribuce;
- výbor PRAC také dospěl k závěru, že by měla být provedena prospektivní neintervenční studie bezpečnosti z období po registraci přípravku pro další hodnocení hladiny hořčíku pozorované u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku léčených přípravkem Numeta G16%E v běžné klinické praxi.

Výbor PRAC dospěl následně k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Numeta G16%E jako parenterální výživy u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku, u kterých není možná nebo je nedostatečná či kontraindikovaná perorální či enterální výživa, zůstává příznivý za předpokladu, že budou implementována odsouhlasená upozornění, další aktivity v rámci farmakovigilance a další opatření pro minimalizaci rizik.

Proto v souladu s článkem 107j odst. 3 směrnice 2001/83/ES výbor PRAC doporučuje, aby

- a) držitelé rozhodnutí o registraci sponzorovali bezpečnostní studii z období po uvedení přípravku na trh i hodnocení sledování výsledků z této studie (viz příloha V – Podmínky registrace);
- b) držitelé rozhodnutí o registraci prováděli opatření pro minimalizaci rizik;
- c) bylo pozměněno rozhodnutí o registraci pro přípravek Numeta G16%E (v souladu se změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze IV).

### **Dohoda skupiny CMDh**

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh) zvážila doporučení výboru PRAC ze dne 5. září 2013 v souladu s čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES a dospěla ke shodě ohledně pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku Numeta G13%E. Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci pro přípravek Numeta G13%E jsou uvedeny v příloze III. Pro usnadnění implementace na vnitrostátní úrovni, je skupina CMDh toho názoru, že by měla být zajištěna supervize vhodného postupu pro splnění podmínky pro zrušení pozastavení registrace přípravku Numeta G13%E, a proto bylo do přílohy III přidáno následující sdělení:

„Držitel rozhodnutí o registraci by měl s referenčním členským státem úzce spolupracovat na dosažení shody ohledně vhodného postupu použitého pro splnění podmínky pro zrušení pozastavení.“

Skupina CMDh také dospěla ke shodě ohledně úpravy znění rozhodnutí o registraci pro přípravek Numeta G16%E, pro který jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze IV, za předpokladu splnění podmínek uvedených v příloze V.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze VI.

### **Příloha III**

**Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci**



## **Podmínky pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci pro přípravek Numeta G13%E a související názvy**

Příslušné vnitrostátní orgány členských států zajistí, aby pro zrušení pozastavení rozhodnutí o registraci přípravku Numeta G13%E držitel rozhodnutí o registraci splnil následující podmínky:

držitel rozhodnutí o registraci by měl upravit lékovou formu přípravku tak, aby obsahovala hladinu hořčíku odůvodněnou na základě nejnovějších poznatků v této oblasti;

držitel rozhodnutí o registraci by měl s referenčním členským státem úzce spolupracovat na dosažení shody ohledně vhodného postupu použitého pro splnění této podmínky.

## **Příloha IV**

### **Dodatky k příslušným bodům souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace**

Poznámka:

Změny souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace bude třeba následně aktualizovat příslušnými národními autoritami, v případě potřeby ve spolupráci s referenčním členským státem

## Souhrn údajů o přípravku

### NUMETA G16%E a související názvy

[Tento text se vloží do horní části SPC]



Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

#### Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Renální

[Tento text se vloží]

[...]

Používejte opatrně u pacientů s renální insuficiencí. U těchto pacientů je třeba důkladně sledovat stav tekutin a elektrolytů, včetně hořčíku (viz hypermagnezémie).

Závažné poruchy rovnováhy vody a elektrolytů, závažné stavy přetížení tekutinami a závažné metabolické poruchy je nutné korigovat před zahájením infuze (viz bod 4.3 Kontraindikace).

[...]

[Tento text se vloží na konec tohoto bodu]

[...]

##### Hypermagnezémie

Přípravek < Název přípravku > dodává 0,3 mmol/kg/den hořčíku, pokud se podává v maximální dávce (viz bod 4.2), což může vést ke vzniku hypermagnezémie. Příznaky hypermagnezémie zahrnují celkovou slabost, hyporeflexii, nauzeu, zvracení, hypokalcémii, respirační selhání, hypotenzi a arytmiie. Příznaky hypermagnezémie nemusí být patrné, proto se doporučuje sledovat hladiny hořčíku na počátku léčby a poté v příslušných intervalech v souladu s běžnou klinickou praxí a individuálními potřebami pacienta. Tento postup je obzvláště důležitý u pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje hypermagnezémie, včetně pacientů s poruchou renálních funkcí, pacientů léčených jinými léčivými přípravky, které zvyšují riziko rozvoje hypermagnezémie nebo pacientů užívajících hořčík z jiných zdrojů, včetně novorozenců, jejichž matky užívaly hořčík v období těsně před porodem.

Pokud jsou sérové hladiny hořčíku zvýšeny (nad referenční rozmezí běžných hodnot), je třeba infuzi přípravku < Název přípravku > zastavit nebo snížit její rychlost, jak je uznáno za klinicky vhodné a bezpečné.

## 4.8 Nežádoucí účinky

[Text se přidá do tohoto bodu]

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V\\*](#).

[\*Tiskřený materiál, pokyny viz anotovaná QRD šablona]

## Příbalová informace NUMETA G16%E a související názvy

[Tento text by měl být vložen na začátek PIL]



Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

### Bod 2

[Text níže se přidá do tohoto bodu]

[...]

#### **Zvýšené hladiny hořčiku v krvi**

Množství hořčiku v přípravku < Název přípravku > může způsobit zvýšení hladiny hořčiku v krvi. Příznaky zahrnují slabost, pomalé reflexy, pocit na zvracení, zvracení, nízké hladiny vápníku v krvi, ztížené dýchání, nízký krevní tlak a nepravidelný srdeční rytmus. Protože může být obtížné rozpoznat tyto příznaky, může lékař sledovat krevní hodnoty Vašeho dítěte. A to především tehdy, pokud má Vaše dítě rizikové faktory pro zvýšení hladiny hořčiku v krvi, včetně poruchy funkce ledvin. Pokud se hladina hořčiku v krvi zvýší, bude infuze zastavena nebo zpomalena.

[...]

### Bod 4

[Text níže se přidá do tohoto bodu]

[...]

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému <lékaři> <,> <nebo> <lékárníkovi> <nebo zdravotní sestře>. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků

uvedeného v [Dodatku V](#)\*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

*[\*Tištěný materiál, pokyny viz anotovaná QRD šablona]*

**Příloha V**  
**Podmínky registrací**

## Podmínky registrací pro přípravek Numeta G16%E a související názvy

Příslušné vnitrostátní orgány členských států nebo referenčního státu zajistí, aby v případě nutnosti držitel rozhodnutí o registraci přípravku Numeta G16%E splnil následující podmínky:

Podmínky	Termín
Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit revidovaný plán řízení rizik včetně návrhu na hodnocení účinnosti opatření pro minimalizaci rizik.	Do 3 měsíců od uzavření dohody skupinou CMDh
Držitel rozhodnutí o registraci by měl provést prospektivní neintervenci studii bezpečnosti z období po registraci přípravku pro další hodnocení hladiny hořčíku pozorované u novorozenců narozených v termínu a dětí do dvou let věku léčených přípravkem Numeta G16%E v běžné klinické praxi.	Koncem třetího čtvrtletí roku 2015
Držitel rozhodnutí o registraci by měl předložit protokol výše zmíněné studie.	Do 3 měsíců od uzavření dohody skupinou CMDh

## **Příloha VI**

### **Harmonogram plnění dohody**



## Harmonogram plnění dohody

Přijetí dohody skupinou CMDh:	Setkání skupiny CMDh v září 2013
Předání přeložených příloh této dohody příslušným vnitrostátním orgánům:	18. října 2013
Implementace dohody členskými státy (předložení úpravy držitelem rozhodnutí o registraci):	18. listopadu 2013