

Anexa II

Concluzii științifice și motivele concluziilor

Concluzii științifice și motivele concluziilor

După analiza recomandării PRAC din data de 5 septembrie 2013 cu privire la Numeta G13%E și Numeta G16%E, CMDh a fost de acord cu concluziile științifice generale ale PRAC și motivele acestor concluzii astfel cum sunt redate mai jos:

Rezumat general al evaluării științifice a PRAC pentru Numeta G13%E și Numeta G16%E

Numeta G13%E și Numeta G16%E sunt soluții pentru nutriție parenterală (glucoză, lipide, aminoacizi și electroliți), sterilizate la căldură, fabricate industrial. Numeta G13%E este special conceput pentru a fi administrat la nou-născuții prematuri la care nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată. Numeta G16%E este indicat pentru nutriția pe cale parenterală la nou-născuții la termen și la copii cu vârsta de până la doi ani, atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată. Numeta a fost autorizat în 18 țări din Europa prin procedură descentralizată (PDC).

Nutriția parenterală (NP) constă în administrarea macronutrienților, electroliților, micronutrienților și lichidelor pe cale intravenoasă pentru a asigura necesarul nutritiv la pacienții care nu pot fi alimentați pe cale orală sau enterală. Soluțiile pentru NP se administrează printr-un cateter venos central sau periferic. În anumite situații, nutriția parenterală este esențială și sunt disponibile diverse metode de preparare și administrare.

Cererea inițială de autorizare pentru Numeta G13%E și Numeta G16%E a fost susținută printr-un studiu deschis, prospectiv, multicentric, non-comparativ de fază III (Ped3CB/P01/06/MuB). Obiectivul principal al acestui studiu a fost furnizarea informațiilor zilnice privind siguranța de administrare a gamei de produse Numeta în utilizarea terapeutică practică pe parcursul celor 5 zile ale studiului și în timpul unei perioade opționale de tratament la nou-născuți prematuri. În general, s-a stabilit că Numeta este acceptabil pentru personalul medical pediatric în ceea ce privește manipularea, ușurința de utilizare și durata dintre eliberarea rețetei și administrarea perfuziei. În ceea ce privește măsurarea eficacității, diversele formule ale Numeta au reușit să mențină sau să mărească greutatea corporală.

Motivele de îngrijorare privind siguranța produselor Numeta evidențiate în cererea inițială și în planul de management al riscurilor cuprind erori de administrare a medicamentului, utilizarea Numeta la pacienți cu hipersensibilitate la unul dintre componente, utilizarea Numeta la pacienți cu boală metabolică gravă, infecții datorate folosirii cateterului și sepsie, sindromul de realimentare, utilizarea Numeta la pacienți cu un anumit grad de afectare a organelor, extravazare și tromboflebită când medicamentul se administrează periferic. În general, se consideră că aceste riscuri sunt complicații ale administrării NP, astfel cum se subliniază în documentul comun privind NP la copii, elaborat de Societatea europeană de gastroenterologie, hepatologie și nutriție pediatrică (ESPGHAN) și de Societatea europeană de nutriție clinică și metabolism (ESPEN).

A fost identificată un nou motiv de îngrijorare privind siguranța asociat cu Numeta G13%E pe baza unei semnalări din partea deținătorului autorizației de punere pe piață, după ce a primit raportări de cazuri de hipermagneziemie la nou-născuți prematur. Pentru a preveni apariția oricărui pericol potențial la nou-născuții prematuri, deținătorul autorizației de punere pe piață a hotărât să retragă produsul de pe piață.

Ținând cont de incertitudinile legate de caracterul adecvat al concentrațiilor de magneziu din Numeta G13%E și de consecințele clinice ale acestuia, precum și de incertitudinile privind disponibilitatea unor alternative adecvate pe întreg teritoriul statelor membre ale UE, autoritatea suedeză competentă a notificat EMA, în conformitate cu articolul 107i din Directiva 2001/83/CE, asupra necesității urgente de a realiza o evaluare și de a solicita PRAC să emită o recomandare privind raportul beneficiu-risc al Numeta G13%E.

Deși nu fusese primit niciun raport pentru Numeta G16%E, PRAC a hotărât, în cadrul reuniunii sale din iunie 2013, că ar trebui inclus și acest produs în domeniul de aplicabilitate al sesizării datorită conținutului său de magneziu și datorită utilizării sale la nou-născuți și la sugari/copii mici cu vârsta de până la 2 ani, care pot fi expuși, de asemenea, riscului de hipermagneziemie.

În conformitate cu articolul 6 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006, astfel cum a fost modificat, a fost solicitat avizul PDCO privind Numeta în contextul acestei evaluări.

Siguranța clinică

La nivelul bazei sale de date privind siguranța generală, deținătorul autorizației de punere pe piață a identificat 14 raportări de cazuri de hipermagneziemie sau de concentrații ridicate de magneziu asociate cu Numeta G13%E și 1 caz asociat cu Numeta G16%E.

Concentrațiile de magneziu înregistrate în aceste raportări de caz s-au situat în special între 1,025 mmol/l și > 1,5 mmol/l, cu niveluri mai mari de 1,2 mmol/l raportate în 9 din 14 cazuri, în timp ce un caz a fost raportat ca fiind > 1,5 mmol/L.

Nu a fost raportat niciun simptom clinic relativ la hipermagneziemie asociat utilizării Numeta G13%E sau Numeta G16%E.

Magneziul este un electrolit important, în special pentru un sugar prematur. Magneziul îndeplinește mai multe funcții importante în organismul uman; este un cofactor în sinteza ADN-ului și în sinteza proteică, în fosforilarea oxidativă, în activitatea enzimatică și în reglarea secreției hormonului paratiroidian (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999*). De asemenea, magneziul joacă un rol esențial în menținerea funcționării normale a sistemului nervos și a musculaturii, a excitabilității cardiace, a conducției neuromusculare, a contracției musculare, a tonusului vasomotor și în obținerea unui răspuns imunitar echilibrat (*Brandao et al, 2013*).

S-a demonstrat că magneziul administrat la mame în perioada prenatală îmbunătățește evoluția neurologică la sugarii prematuri (*Doyle et al, 2010*) și se consideră că are efecte neuroprotectoare și în alte circumstanțe.

Studiile care au investigat concentrațiile de magneziu la sugarii prematuri au raportat concentrații mai mari de magneziu comparativ cu nou-născuții mai maturi, indicând posibilitatea ca magneziul plasmatic să fie invers proporțional cu dezvoltarea somatică (*Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970*). În general, majoritatea studiilor care au raportat concentrații măsurate de magneziu seric la nou-născuți prematur, la nou-născuți la termen și la copii au raportat concentrații mai mici de 1 mmol/l.

Majoritatea pacienților cu hipomagneziemie nu manifestă niciun simptom acut, însă acest deficit poate determina în continuare osteoporoza și este corelat cu inflamarea crescută și cu sindromul metabolic. Hipomagneziemia severă este mai puțin frecventă, însă poate cauza crize convulsive, somnolență, fibrilație ventriculară, hipokaliemie și hipocalcemie (*Whang et al, 1994*). Astfel, este garantat faptul că o soluție nutritivă pentru sugarii nou-născuți prematur conține magneziu sub formă de electrolit, deși cantitatea trebuie adaptată pentru a se obține concentrații adecvate.

Hipermagneziemia este o afecțiune clinică gravă care poate determina slăbiciune generalizată, insuficiență respiratorie, hipotensiune, aritmii (în special dacă acestea nu se explică prin alte afecțiuni clinice ale sugarului/copilului). De asemenea, hipermagneziemia poate cauza simptome nespecifice, cum ar fi greață, vărsături și eritem facial. Trebuie menționată posibilitatea ca semnele clinice să nu poată fi identificate dacă hipermagneziemia nu este severă.

Recunoașterea precoce și tratarea hipermagneziemiei pot preveni sau reduce la minim evenimentele care pun viața în pericol, cu toate acestea este posibil ca marea majoritate a pacienților cu hipermagneziemie ușoară să nu fie identificați deoarece măsurarea concentrațiilor de magneziu nu este uzuală în practica clinică.

Rinichiul este principalul organ care reglează homeostazia magneziului și insuficiența renală este cauza cea mai frecventă a hipermagneziemiei la copii (Ali et al, 2003). De asemenea, hipermagneziemia neonatală poate fi determinată și de nivelul crescut de magneziu, cum ar fi în urma administrării sulfatului de magneziu în perioada prenatală pentru prevenirea preeclampsiei, în terapia cu magneziu la nou-născuți sau excreția renală scăzută a magneziului din cauza prematurității și asfixiei (Hyun et al, 2011).

Numeta G13%E

Numeta G13%E este indicat pentru NP la sugarii nou-născuți prematur atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată.

Conținutul de magneziu din Numeta G13%E este de 0,43 mmol/100 ml. Pentru a primi în a treia zi 4 g de aminoacizi/kg/zi, sugarului prematur ar trebui să i se administreze 127,7 ml/kg/zi sau 0,55 mmol/kg/zi de magneziu. Aportul de magneziu asigurat de Numeta G13%E pare să fie mai mare decât cel recomandat de Societatea americană de nutriție parenterală și enterală (ASPEN) și de ghidurile ESPGHAN/ESPEN pentru nou-născuții prematur (0,15 până la 0,25 mmol/kg/zi și, respectiv, 0,13-0,25 mmol/kg/zi).

Analizând numărul de cazuri de hipermagneziemie raportate asociate cu Numeta G13%E, vulnerabilitatea populației de pacienți, dificultățile de recunoaștere a simptomelor clinice ale hipermagneziemiei la această populație de pacienți și conținutul de magneziu din Numeta G13E în contextul recomandărilor relevante privind aportul de magneziu din ghidurile și literatura de specialitate, deținătorul autorizației de punere pe piață a identificat necesitatea de reformulare a produsului.

Analizând toate dovezile disponibile, inclusiv recomandările PDCO, PRAC a concluzionat că riscul de hipermagneziemie este crescut atât din cauza complexității clinice de identificare a simptomelor la această populație de pacienți, cât și a faptului că clearance-ul renal al magneziului la nou-născuți este redus, ducând la posibila persistentă a concentrațiilor crescute de magneziu (Mittendorf et al, 2001).

Prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru Numeta G13%E în formularea actuală este considerat nefavorabil. În consecință, se recomandă suspendarea autorizației de punere pe piață și reformularea produsului astfel încât concentrația de magneziu să fie justificată pe baza cunoștințelor cele mai recente în domeniu.

Numeta G16%E

Numeta G16%E este indicat pentru NP la sugarii nou-născuți prematur și la copii cu vârsta de până la 2 ani atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată.

Ghidurile ESPEN/ESPGHAN recomandă un aport de magneziu mai redus, de 0,2 mmol/kg/zi pentru sugarii în vârstă de 0-12 luni și de 0,1 mmol/kg/zi pentru copiii cu vârsta între 1 și 13 ani.

La o doză maximă de 96,2 ml/kg/zi, Numeta G16%E asigură un aport de magneziu de 0,3 mmol/kg/zi, care se situează peste nivelurile recomandate. În consecință, există un risc potențial de hipermagneziemie în special la pacienții cu insuficiență renală.

Până în prezent, a fost primit un singur raport de hipermagneziemie pentru Numeta G16%E (concentrația de magneziu de 1,14 mmol/l), însă această raportare a fost imprecisă deoarece Numeta G16%E a fost completat prin administrarea suplimentară de magneziu și nu a fost raportat niciun eveniment advers asociat. În plus, datele recente evidențiate de PDCO sugerează că intervalele de referință pentru aportul de magneziu la populația pediatrică pot fi mai mari decât s-a

considerat anterior (Canadian Laboratory Initiative on PEdiatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Prin urmare, pe scurt, nu există nicio raportare precisă privind hipermagneziemia asociată cu Numeta G16%E, nicio dovadă a efectelor dăunătoare și există incertitudini cu privire la intervalele de referință pediatrică pentru magneziu, care pot fi mai mari decât s-a considerat anterior.

În plus, PRAC a ținut cont de diferențele dintre populația indicată pentru administrarea Numeta G16%E față de cea indicată pentru Numeta G13%E și de faptul că nou-născuții la termen și copiii cu vârsta de până la doi ani au progresat din punct de vedere al dezvoltării nefrogene. Deși imaturitatea glomerulară persistă pe parcursul primelor câteva luni după naștere și rinichii imaturi prezintă o adaptabilitate limitată în cazul administrărilor în exces a electroliților, monitorizarea concentrațiilor de magneziu seric trebuie să reducă la minimum riscul potențial, monitorizarea inițială și frecvența monitorizărilor ulterioare determinându-se în funcție de circumstanțele clinice și de practica clinică uzuală. Informațiile referitoare la produs trebuie actualizate pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății asupra riscului potențial de hipermagneziemie și pentru a furniza recomandări privind monitorizarea, în special la subgrupele mai vulnerabile.

Riscul de hipermagneziemie și toate măsurile considerate necesare pentru reducerea acestui risc (adică măsurile suplimentare de farmacovigilență aprobate, astfel cum sunt menționate mai sus, și măsurile de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi comunicarea directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHCP), modificările informațiilor referitoare la produs) trebuie să fie reflectate în cadrul unui plan de management al riscurilor (PMR) revizuit, care trebuie să cuprindă și propuneri pentru evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.

Pe lângă aceste măsuri, s-a considerat că deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze un studiu de siguranță în perioada post-autorizare, prospectiv, non-intervențional, pentru a evalua suplimentar concentrațiile de magneziu observate la sugarii nou-născuți la termen și la copiii cu vârsta de până la doi ani care sunt tratați cu Numeta G16%E în practica clinică uzuală.

Pe baza informațiilor disponibile în prezent, se consideră că raportul beneficiu-risc al Numeta G16%E se menține favorabil, sub rezerva introducerii atenționărilor, a măsurilor suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor suplimentare aprobate de reducere la minimum a riscurilor.

Concluzie generală și condițiile autorizațiilor de punere pe piață

Numeta G13%E

După analiza tuturor datelor depuse, furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață în scris, a observațiilor părții interesate și a recomandărilor PDCO, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al Numeta G13%E pentru nutriție parenterală la sugarii nou-născuți prematur, atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată, nu mai este favorabil.

Prin urmare, PRAC a recomandat suspendarea autorizației de punere pe piață pentru Numeta G13%E.

Pentru ridicarea suspendării autorizației de punere pe piață, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să reformuleze produsul, să includă o concentrație de magneziu care să fie justificată pe baza celor mai recente cunoștințe în domeniu.

Numeta G16%E

După analiza tuturor datelor depuse, furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață în scris, a observațiilor părții interesate și a recomandărilor PDCO, PRAC a concluzionat că:

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

- a. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să inițieze un studiu de siguranță în perioada post-autorizare și să asigure evaluarea ulterioară a rezultatelor acestui studiu;
- b. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să implementeze măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- c. autorizațiile de punere pe piață trebuie modificate.

PRAC a considerat că este necesară o DHPC pentru a comunica rezultatul prezentei evaluări către profesioniștii relevanți în domeniul sănătății.

De asemenea, PRAC a recomandat ca deținătorul autorizației de punere pe piață să depună un PMR revizuit în termen de 3 luni de la finalizarea procedurii, care să includă propuneri pentru evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscurilor. Trebuie efectuat un studiu de siguranță în perioada post-autorizare, prospectiv, non-intervențional, pentru a evalua suplimentar concentrațiile de magneziu observate la sugarii nou-născuți la termen și la copiii cu vârsta de până la doi ani care sunt tratați cu Numeta G16%E în practica clinică de uzuală. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună protocolul studiului sus-menționat în cadrul acțiunii de depunere a PMR revizuit.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al Numeta G16%E pentru nutriție parenterală la sugarii nou-născuți la termen și la copiii cu vârsta de până la doi ani, atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată, rămâne favorabil, sub rezerva introducerii atenționărilor, a măsurilor suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor suplimentare aprobate de reducere la minimum a riscurilor.

Motivele recomandării PRAC

Numeta G13%E

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru Numeta G13%E;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din literatura publicată, din experiența post-autorizare privind siguranța și eficacitatea Numeta G13%E, în special în ceea ce privește riscul de hipermagneziemie, precum și observațiile părții interesate și recomandările PDCO;
- PRAC a analizat rolul magneziului în dezvoltarea sugarilor nou-născuți prematur și a evaluat toate datele disponibile privind riscul de hipermagneziemie la această populație, ghidurile clinice disponibile privind aportul de magneziu administrat pe cale parenterală la sugarii nou-născuți prematur și conținutul de magneziu din formula actuală a Numeta G13%E;
- PRAC a concluzionat că există un risc de hipermagneziemie atunci când se administrează Numeta G13%E la sugarii nou-născuți prematur.

Având în vedere motivele de îngrijorare privind siguranța în legătură cu hipermagneziemia la populația de pacienți vulnerabili indicată (nou-născuții prematur), datorate conținutului de magneziu din formula actuală a Numeta G13%E, și ținând cont de cazurile raportate și de dovezile disponibile din literatura de specialitate și din ghiduri, PRAC a concluzionat că, în conformitate cu articolul 116 din Directiva 2001/83/CE, raportul beneficiu-risc al Numeta G13%E utilizat pentru

nutriție parenterală la sugari nou-născuți prematur, atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată, nu mai este favorabil.

Prin urmare, prin respectarea prevederilor din articolul 107j alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Numeta G13%E.

Pentru ridicarea suspendării, autoritățile naționale competente ale statelor membre trebuie să verifice dacă deținătorul autorizației de punere pe piață îndeplinește următoarele condiții:

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să reformuleze produsul, să includă o concentrație de magneziu care să fie justificată pe baza celor mai recente cunoștințe în domeniu (vezi Anexa III – Condiții pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață).

Numeta G16%E

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 107i din Directiva 2001/83/CE pentru Numeta G16%E;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile din studiile clinice, din literatura de specialitate publicată, din experiența post-autorizare privind siguranța și eficacitatea Numeta G16%E, în special în ceea ce privește riscul de hipermagneziemie, precum și observațiile părții interesate și recomandările PDCO;
- PRAC a evaluat toate datele disponibile privind riscul de hipermagneziemie la sugarii nou-născuți la termen și la copiii cu vârsta de până la doi ani;
- PRAC a analizat rolul magneziului în dezvoltarea sugarilor nou-născuți la termen și a copiilor cu vârsta de până la doi ani, toate ghidurile disponibile care furnizează recomandări privind aportul de magneziu administrat pe cale parenterală la sugarii nou-născuți și la copiii cu vârsta de până la doi ani, precum și conținutul de magneziu din formula actuală a Numeta G16%E;
- PRAC este de părere că există un risc potențial de hipermagneziemie atunci când Numeta G16%E este administrat la sugari nou-născuți la termen și la copii cu vârsta de până la doi ani, în special la pacienții cu insuficiență renală și la sugarii nou-născuți ale căror mame au primit suplimente de magneziu înainte de naștere;
- PRAC a concluzionat că, ținând cont de datele de siguranță disponibile în prezent, pentru a menține un raport beneficiu-risc favorabil al medicamentului administrat pentru nutriție pe cale parenterală la sugari nou-născuți la termen și la copii cu vârsta de până la 2 ani, atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată, trebuie să se introducă atenționări suplimentare privind riscul de hipermagneziemie în Informațiile referitoare la produs;
- În plus, concentrația de magneziu trebuie monitorizată în momentul inițial și, ulterior, la intervale adecvate, în conformitate cu practica clinică uzuală și cu necesitățile fiecărui pacient în parte. Acest lucru este deosebit de important pentru acei pacienți care prezintă un risc crescut de hipermagneziemie, inclusiv pacienții cu insuficiență renală, pacienții care primesc alte medicamente care îi expun riscului de hipermagneziemie sau pacienții care primesc magneziu din alte surse, inclusiv nou-născuții ale căror mame au primit recent magneziu în perioada antepartum. În cazul în care concentrațiile de magneziu seric sunt ridicate, trebuie oprită administrarea în perfuzie a Numeta G16%E sau debitul de administrare a perfuziei trebuie redus în funcție de cum se consideră că este adecvat și sigur din punct de vedere clinic;

- De asemenea, PRAC a concluzionat că sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi informații pentru personalul medical. A fost aprobată o comunicare DHPC, împreună cu planificarea distribuției;
- De asemenea, PRAC a concluzionat că trebuie efectuat un studiu de siguranță în perioada post-autorizare, prospectiv, non-intervențional, pentru a evalua suplimentar concentrațiile de magneziu observate la sugarii nou-născuți la termen și la copiii cu vârsta de până la doi ani care sunt tratați cu Numeta G16%E în practica clinică uzuală.

În consecință, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al Numeta G16%E utilizat pentru nutriție pe cale parenterală la sugarii nou-născuți la termen și la copiii cu vârsta de până la doi ani, atunci când nutriția pe cale orală sau enterală nu este posibilă, este insuficientă sau contraindicată, rămâne favorabil, sub rezerva introducerii atenționărilor, a măsurilor suplimentare de farmacovigilență și a măsurilor suplimentare aprobate de reducere la minimum a riscurilor.

În conformitate cu articolul 107j alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, PRAC recomandă prin consens următoarele:

- a. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să inițieze un studiu de siguranță în perioada post-autorizare și să asigure evaluarea ulterioară a rezultatelor acestui studiu (vezi Anexa V – Condițiile autorizațiilor de punere pe piață);
- b. deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să implementeze măsuri de reducere la minimum a riscurilor;
- c. autorizațiile de punere pe piață pentru Numeta G16%E trebuie modificate (în conformitate cu modificările informațiilor referitoare la produs, astfel cum sunt stabilite în Anexa IV).

Acordul CMDh agreement

După analiza recomandării PRAC din data de 5 septembrie 2013, în temeiul articolului 107k alineatele (1) și (2) din Directiva 2001/83/CE, CMDh a ajuns la un acord privind suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Numeta G13%E. Condiția pentru ridicarea suspendării autorizațiilor de punere pe piață pentru Numeta G13%E este stabilită în Anexa III. Pentru a înlesni implementarea acesteia la nivel național, CMDh a considerat că trebuie furnizată clarificarea modului de supraveghere a procedurii adecvate pentru îndeplinirea condiției pentru ridicarea suspendării Numeta G13%E și, prin urmare, în Anexa III au fost adăugate următoarele:

„Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să contacteze statul membru de referință pentru a conveni asupra procedurii adecvate care trebuie utilizată pentru îndeplinirea acestei condiții pentru ridicarea suspendării. ”

De asemenea, CMDh a ajuns la un acord privind modificarea termenilor din autorizațiile de punere pe piață pentru Numeta G16%E pentru care punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt stabilite în Anexa IV, sub rezerva îndeplinirii condițiilor stabilite în Anexa V.

Programul implementării acordului este stabilit în Anexa VI.