

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs des conclusions

Conclusions scientifiques et motifs des conclusions

Suite à son évaluation de la recommandation du PRAC en date du 5 septembre 2013 concernant Numeta G13%E et Numeta G16%E, le CMDh approuve les conclusions scientifiques générales du PRAC, ainsi que les motifs des conclusions, précisés ci-après:

Résumé général de l'évaluation scientifique de Numeta G13%E et Numeta G16%E par le PRAC

Numeta G13%E et Numeta G16%E sont des solutions (glucose, lipides, acides aminés et électrolytes) de nutrition parentérale de fabrication industrielle et stérilisées thermiquement. Numeta G13%E est spécialement formulé pour les nouveau-nés prématurés ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués.

Numeta G16%E est indiqué pour la nutrition parentérale des nourrissons nés à terme et chez les enfants jusqu'à deux ans qui ne peuvent pas être alimentés par voie orale ou parentérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués. Numeta a été enregistré via la procédure décentralisée (DCP) dans 18 pays d'Europe.

La nutrition parentérale (NP) implique l'administration, par voie intraveineuse, de macronutriments, d'électrolytes, de micronutriments et de liquides pour apporter un soutien nutritionnel aux patients qui ne peuvent pas être alimentés par voie orale ou entérale. Les solutions de NP sont administrées à l'aide d'un cathéter veineux central ou périphérique. La nutrition parentérale est essentielle dans certains cas, et différentes méthodes de préparation et d'administration sont disponibles.

La demande initiale d'autorisation de mise sur le marché de Numeta G13%E et Numeta G16%E était étayée par une étude prospective, multicentrique, ouverte et non comparative de phase III (Ped3CB/P01/06/MuB). L'objectif principal de cette étude était de fournir des informations quotidiennes sur la sécurité d'utilisation de la gamme de produits Numeta dans le cadre d'une utilisation thérapeutique pratique pendant les 5 jours de l'étude et lors d'une période thérapeutique optionnelle sur les nouveau-nés prématurés. D'une manière générale, Numeta a été jugé acceptable par le personnel clinique pédiatrique en termes de manipulation, de facilité d'emploi et de laps de temps entre la prescription et l'administration par perfusion. En termes d'évaluation d'efficacité, les différentes formulations de Numeta ont permis de préserver ou d'augmenter la masse corporelle.

Les problèmes de sécurité des produits Numeta décrits dans la demande initiale et le plan de gestion des risques incluent les erreurs d'administrations médicamenteuses, l'utilisation de Numeta chez des patients présentant une hypersensibilité à l'un de ses composants, l'utilisation de Numeta chez des patient souffrant de maladies métaboliques graves, d'infections liées au cathéter et de septicémie, de syndrome de renutrition inappropriée, l'utilisation de Numeta chez des patients présentant une atteinte fonctionnelle d'un organe, souffrant d'extravasation ou de thrombophlébite en cas d'administration par voie périphérique. Ces risques sont considérés comme étant des complications liées à l'utilisation générale de la NP, comme mentionné dans le document joint concernant la NP pédiatrique de la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) et la Société européenne de nutrition clinique et métabolisme (ESPEN).

Un nouveau problème de sécurité concernant Numeta G13%E a été identifié suite au rapport par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de cas d'hypermagnésémie signalés chez des nouveau-nés prématurés. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a décidé de rappeler le produit afin d'éviter tout risque potentiel pour les nourrissons prématurés.

Compte tenu des incertitudes concernant la justesse des taux de magnésium dans Numeta G13%E et des conséquences cliniques de cet élément, ainsi que des incertitudes concernant la disponibilité d'alternatives adaptées dans les États membres de l'Union européenne, l'autorité suédoise compétente a notifié l'EMA, conformément à l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE, de l'urgence de

procéder à une évaluation, demandant au PRAC de formuler une recommandation concernant le rapport bénéfice-risque de Numeta G13%.

Bien qu'aucun rapport n'ait été reçu concernant Numeta G16%E, le PRAC a décidé, lors de sa réunion de juin 2013, que ce produit serait également inclus dans le champ d'application de la procédure de saisine en raison de sa teneur en magnésium et de son utilisation chez les nouveau-nés prématurés et nourrissons/enfants jusqu'à 2 ans, qui pourraient également présenter des risques d'hypermagnésémie.

Conformément à l'article 6, paragraphe 1, point d), du règlement (CE) n° 1901/2006, tel que modifié, l'avis du comité pédiatrique (PDCO) sur Numeta a été sollicité dans le cadre de cette réévaluation.

Sécurité clinique

Le titulaire de l'AMM a identifié 14 cas d'hypermagnésémie ou d'augmentation des taux de magnésium associés à Numeta G13%E dans sa base de données mondiale consacrée à la sécurité et 1 cas associé à Numeta G16%.

Les taux de magnésium signalés dans ces cas variaient entre 1,025 mmol/L et > 1,5 mmol/L, avec des taux supérieurs à 1,2 mmol/L constatés dans 9 cas sur 14, et un cas à > 1,5 mmol/L.

Aucun symptôme clinique relatif à l'hypermagnésémie n'a été observé dans le cadre de l'utilisation de Numeta G13%E ou Numeta G16%E.

Le magnésium est un électrolyte important, particulièrement pour un prématuré. Le magnésium joue plusieurs rôles importants dans le corps humain; il s'agit d'un cofacteur pour la synthèse des protéines et de l'ADN, la phosphorylation oxydative, l'activité enzymatique et la régulation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (*Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils et al, 1999*). Le magnésium joue également un rôle essentiel pour le maintien d'une fonction nerveuse et musculaire normale, de l'excitabilité du muscle cardiaque, de la conduction neuromusculaire, de la contraction musculaire, de la tonicité vasomotrice et d'une réponse immunitaire équilibrée (*Brandao et al, 2013*).

Il a été démontré que le magnésium permet d'améliorer la maturation neurologique chez les nouveau-nés prématurés s'il est administré pendant la période prénatale (*Doyle et al, 2010*), et il est considéré comme ayant des effets neuroprotecteurs dans d'autres circonstances également.

Des études analysant les taux de magnésium chez les nouveau-nés prématurés ont relevé des taux de magnésium supérieurs à ceux constatés chez des nourrissons nés quasiment à terme ou à terme, ce qui indique que le taux de magnésium dans le plasma pourrait être inversement lié à la maturité somatique (*Ariceta et al, 1995; Tsang et al, 1970*). D'une manière générale, la majorité des études ayant évalué les taux de magnésium dans le sérum des nouveau-nés prématurés, des nourrissons nés à terme et des enfants ont fait état de taux inférieurs à 1 mmol/L.

La plupart des patients souffrant d'hypomagnésémie ne présentent aucun symptôme aigu, mais courent toujours un risque d'ostéoporose, en corrélation avec un syndrome métabolique et une inflammation accrue. L'hypomagnésémie grave est rare, mais peut provoquer crises d'épilepsie, somnolence, défibrillation cardiaque ventriculaire, hypokaliémie et hypocalcémie (*Whang et al, 1994*). Aussi, bien qu'une solution d'alimentation pour les nouveau-nés prématurés doive contenir du magnésium en tant qu'électrolyte, la quantité doit être équilibrée pour atteindre des taux appropriés.

L'hypermagnésémie est une affection clinique grave pouvant provoquer une faiblesse généralisée, une insuffisance respiratoire, de l'hypotension, des arythmies (notamment si cela n'est pas justifié autrement par l'état clinique de l'enfant ou du nouveau-né). L'hypermagnésémie peut également entraîner des symptômes non spécifiques comme des nausées, des vomissements et des bouffées

vasomotrices. Il est important de préciser que ces symptômes cliniques peuvent ne pas être identifiés sauf en cas d'hypermagnésémie grave.

Le dépistage précoce et le traitement de l'hypermagnésémie peuvent prévenir ou minimiser des événements menaçant le pronostic vital. Toutefois, la grande majorité des patients présentant une forme légère d'hypermagnésémie pourrait ne pas être diagnostiquée étant donné que l'analyse des taux de magnésium n'est pas systématique dans la pratique clinique.

Les reins sont les principaux organes responsables de la régulation de l'homéostasie du magnésium et l'insuffisance rénale est la cause la plus fréquente d'hypermagnésémie chez l'enfant (*Ali et al, 2003*). L'hypermagnésémie néonatale peut également être provoquée par une augmentation de la charge de magnésium, par exemple lors de l'administration de sulfate de magnésium chez la mère destinée à éviter la prééclampsie, du traitement par magnésium du nouveau-né ou de la réduction de l'élimination rénale du magnésium en raison de l'asphyxie et de la prématurité (*Hyun et al, 2011*).

Numeta G13%E

Numeta G13%E est indiqué pour la NP des nouveau-nés prématurés qui ne peuvent pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués.

La teneur en magnésium de Numeta G13%E est de 0,43 mmol/100mL. Pour pouvoir administrer 4 g d'acides aminés/kg/j au nouveau-né prématuré au troisième jour, ce dernier recevra un apport en magnésium de 127,7 ml/kg/j ou 0,55 mmol/kg/j. Cet apport de magnésium avec l'administration de Numeta G13%E semble supérieur aux recommandations de l'American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) et aux directives de l'ESPGHAN/ESPEN pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés (qui prévoient de 0,15 à 0,25 mmol/kg/j et de 0,13 à 0,25 mmol/kg/j respectivement).

Compte tenu du nombre de cas d'hypermagnésémie signalés avec Numeta G13%, de la vulnérabilité des patients, de la difficulté d'identifier les symptômes cliniques de l'hypermagnésémie dans cette population de patients, ainsi que de la teneur en magnésium de Numeta G13%E comparée à l'apport en magnésium recommandé par les directives et la littérature pertinentes, le titulaire de l'AMM a reconnu la nécessité de reformuler le produit.

Ayant analysé tous les éléments de preuve disponibles, y compris l'avis du PDCO, le PRAC a conclu que le risque d'hypermagnésémie est augmenté à la fois par la complexité clinique liée à l'identification des symptômes dans cette population de patients et par le fait que l'élimination rénale du magnésium est diminuée chez les nouveau-nés, avec le risque de persistance de taux élevés de magnésium que cela implique (*Mittendorf et al, 2001*).

Par conséquent, le rapport bénéfice-risque de Numeta G13%E dans sa formule actuelle est considéré défavorable. Il est donc recommandé de suspendre l'autorisation de mise sur le marché et de reformuler le produit avec une teneur en magnésium qui se justifie sur la base des dernières informations connues en la matière.

Numeta G16%E

Numeta G16%E est indiqué pour la nutrition parentérale chez les nourrissons nés à terme et chez les enfants jusqu'à deux ans ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués.

Les directives de l'ESPEN/ESPGHAN recommandent une teneur en magnésium inférieure, de 0,2 mmol/kg/j chez le nourrisson de 0 à 12 mois, et de 0,1 mmol/kg/j chez l'enfant âgé de 1 à 13 ans.

À une dose maximale de 96,2 ml/kg/j, Numeta G16%E délivre une dose de 0,3 mmol/kg/j de magnésium, ce qui est au-dessus des niveaux recommandés. Cela entraîne donc un risque potentiel d'hypermagnésémie, notamment chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Un seul cas d'hypermagnésémie a été signalé à ce jour pour Numeta G16%E (un taux de magnésium de 1,14 mmol/L), mais ce cas était imprécis car Numeta G16%E avait été complété par une administration supplémentaire de magnésium et aucun effet indésirable associé n'avait été signalé. De plus, des informations récentes mises en évidence par le PDCO suggèrent que les plages de référence pédiatrique relatives au magnésium pourraient être supérieures à ce que la théorie indiquait précédemment (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals [CALIPER]¹). Par conséquent, en résumé, il n'existe aucun cas précis d'hypermagnésémie avec Numeta G16%E ni aucune preuve de danger, et des incertitudes existent quant aux plages de référence pédiatrique relatives au magnésium qui pourraient être supérieures à celles recommandées auparavant.

De plus, le PRAC a pris en considération les différences entre la population ciblée par Numeta G16%E et celle visée par Numeta G13%E, et le fait que les nourrissons nés à terme et les enfants jusqu'à deux ans ont davantage progressé en termes de développement néphrogénique. Bien que l'immaturation glomérulaire persiste dans les premiers mois suivant la naissance et que le rein immature ait une capacité d'adaptation limitée en cas d'administration excessive d'électrolytes, la surveillance des taux de magnésium sérique devrait permettre d'atténuer le risque potentiel, grâce à une surveillance de référence initiale et une fréquence de suivi déterminée par les circonstances cliniques et la pratique clinique courante. Il y a lieu de mettre à jour les informations relatives au produit pour informer les professionnels de santé du risque potentiel d'hypermagnésémie et pour fournir des conseils sur le suivi des sous-groupes les plus vulnérables en particulier.

Le risque d'hypermagnésémie et toutes les mesures jugées nécessaires à l'atténuation de ce risque (activités supplémentaires de pharmacovigilance convenues, telles qu'énumérées ci-dessus, et activités de minimisation des risques, comme la communication directe aux professionnels de santé (DHPC), modifications des informations sur le produit) doivent se traduire par une révision du plan de gestion des risques (RMP), qui devrait aussi inclure des propositions destinées à évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques.

Pour compléter ces mesures, il est également envisagé que le titulaire de l'AMM conduise une étude de sécurité, prospective, non-interventionnelle, après autorisation, afin d'évaluer de manière plus approfondie les taux de magnésium observés chez les nourrissons nés à terme et les enfants jusqu'à deux ans traités par Numeta G16%E dans le cadre d'une pratique clinique courante.

Sur la base des informations actuellement disponibles, le rapport bénéfice-risque de Numeta G16%E reste favorable sous réserve des avertissements, des activités supplémentaires de pharmacovigilance et des mesures complémentaires de minimisation des risques convenus.

Conclusion globale et conditions relatives aux autorisations de mise sur le marché

Numeta G13%E

Compte tenu de l'ensemble des données présentées par écrit par le titulaire de l'AMM, des informations de la partie intéressée et de l'avis du PDCO, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice-risque de Numeta G13%E pour la nutrition parentérale des nouveau-nés prématurés ne pouvant pas être

¹ Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals,

http://www.caliperdatabase.com/caliperdatabase/controller?op=menu_reference_intervals&sm=0, accessed 29/08/2013

alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués, n'est plus favorable.

Le PRAC a donc recommandé la suspension de l'autorisation de la mise sur le marché de Numeta G13%E.

Pour que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché soit levée, le titulaire de l'AMM doit reformuler le produit afin qu'il contienne une teneur en magnésium qui se justifie sur la base des dernières informations connues en la matière.

Numeta G16%E

Compte tenu de l'ensemble des données présentées par écrit par le titulaire de l'AMM, des informations de la partie intéressée et de l'avis du PDCO, le PRAC a conclu que:

- a. les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent commanditer une étude de sécurité après autorisation ainsi qu'une évaluation de suivi des résultats de cette étude;
- b. les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées.

Le PRAC a estimé qu'une DHCP était nécessaire afin de communiquer les résultats de la présente évaluation aux professionnels de santé concernés.

Le PRAC a également recommandé que le titulaire de l'AMM soumette un plan de gestion des risques révisé dans les 3 mois suivant la finalisation de la procédure, y compris des propositions destinées à évaluer l'efficacité des activités de minimisation des risques. Une étude de sécurité prospective, non-interventionnelle, après autorisation devra être réalisée pour évaluer de manière plus approfondie les taux de magnésium observés chez les nourrissons nés à terme et les enfants jusqu'à deux ans traités par Numeta G16%E dans le cadre d'une pratique clinique courante. Le titulaire de l'AMM devra présenter le protocole de l'étude susmentionnée lors de la soumission du plan de gestion des risques révisé.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice-risque de NUMETA G16%E pour la nutrition parentérale des nourrissons nés à terme et des enfants jusqu'à deux ans ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués, reste favorable, sous réserve des avertissements, des activités supplémentaires de pharmacovigilance et des mesures complémentaires de minimisation des risques convenus.

Motifs de la recommandation du PRAC

Numeta G13%E

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE pour Numeta G13%E;
- Le PRAC a examiné toutes les données disponibles provenant d'études cliniques, de la littérature publiée et de l'expérience après mise sur le marché concernant la sécurité et l'efficacité de

Numeta G13%E, notamment au regard du risque d'hypermagnésémie, ainsi que les informations de la partie intéressée et l'avis du PDCO;

- Le PRAC a pris en considération le rôle du magnésium dans le développement des nouveau-nés prématurés et a examiné toutes les informations disponibles en matière de risque d'hypermagnésémie dans cette population, les directives cliniques disponibles en matière d'apport parentéral en magnésium chez les nouveau-nés prématurés et la teneur en magnésium de la formulation actuelle de Numeta G13%E;
- Le PRAC a conclu qu'il existe un risque d'hypermagnésémie lorsque Numeta G13%E est administré à des nouveau-nés prématurés.

Compte tenu des inquiétudes en matière de sécurité en rapport avec l'hypermagnésémie chez les patients vulnérables ciblés (nouveau-nés prématurés) suscitées par la teneur en magnésium de la formulation actuelle de Numeta G13%E, et compte tenu des cas signalés ainsi que des éléments de preuve disponibles provenant de la littérature et des directives en la matière, le PRAC a conclu que, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le rapport bénéfice-risque de Numeta G13%E pour la nutrition parentérale chez les nouveau-nés prématurés ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués, n'est plus favorable.

Par conséquent, conformément aux dispositions de l'article 107 *undecies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché de Numeta G13%E.

Pour que la suspension soit levée, les autorités nationales compétentes des États membres devront vérifier que les conditions suivantes sont remplies par le titulaire de l'AMM:

Le titulaire de l'AMM devra reformuler le produit afin qu'il contienne une teneur en magnésium qui se justifie sur la base des dernières informations connues en la matière (voir l'Annexe III – Conditions permettant la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché).

Numeta G16%

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la procédure au titre de l'article 107 *decies* de la directive 2001/83/CE pour Numeta G16%E;
- Le PRAC a examiné toutes les données disponibles provenant d'études cliniques, de la littérature publiée et de l'expérience après mise sur le marché concernant la sécurité et l'efficacité de Numeta G16%E, notamment au regard du risque d'hypermagnésémie, ainsi que les informations de la partie intéressée et l'avis du PDCO;
- Le PRAC a examiné toutes les données disponibles concernant le risque d'hypermagnésémie chez les nourrissons nés à terme et chez les enfants jusqu'à deux ans;
- Le PRAC a pris en considération le rôle du magnésium dans le développement des nourrissons nés à terme et des enfants jusqu'à deux ans, toutes les directives disponibles formulant des recommandations quant à l'apport en magnésium par voie parentérale chez les nourrissons et les enfants jusqu'à deux ans, ainsi que la teneur en magnésium de la formulation actuelle de Numeta G16%E;
- Le PRAC est d'avis qu'il existe un risque potentiel d'hypermagnésémie lorsque Numeta G16%E est administré aux nourrissons nés à terme et aux enfants jusqu'à deux ans, particulièrement chez les

patients souffrant d'insuffisance rénale et les nouveau-nés dont les mères ont reçu des suppléments en magnésium avant l'accouchement;

- Le PRAC a conclu que, compte tenu des données de sécurité actuellement disponibles, pour maintenir un rapport bénéfice-risque favorable pour la nutrition parentérale chez les nourrissons nés à terme et chez les enfants jusqu'à deux ans ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués, des avertissements supplémentaires sur le risque d'hypermagnésémie devraient être inclus dans les informations sur le produit;
- En outre, la teneur en magnésium devra être surveillée lors de l'évaluation de référence initiale puis à intervalles réguliers, conformément à la pratique clinique courante et aux besoins de chaque patient. Cela est particulièrement important pour les patients présentant un risque accru d'hypermagnésémie, y compris pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, les patients recevant d'autres traitements médicaux impliquant un risque d'hypermagnésémie, ou encore les patients recevant un apport en magnésium à partir d'autres sources, y compris les nouveau-nés dont les mères ont reçu du magnésium avant l'accouchement. Si les taux de magnésium sérique sont élevés, il y a lieu de stopper l'administration de Numeta G16%E ou de réduire le débit de perfusion d'une manière jugée cliniquement sûre et appropriée;
- Le PRAC a également conclu que des mesures de minimisation des risques complémentaires, telles que l'information des professionnels de santé, étaient nécessaires. Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC), ainsi que des délais de diffusion, ont été convenus;
- Le PRAC a également conclu qu'une étude de sécurité prospective, non-interventionnelle, après autorisation, devra être conduite pour évaluer de manière plus approfondie les taux de magnésium observés chez les nourrissons nés à terme et les enfants jusqu'à deux ans traités par Numeta G16%E dans le cadre d'une pratique clinique courante.

Par conséquent, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice-risque de NUMETA G16%E pour la nutrition parentérale chez les nourrissons nés à terme et chez les enfants jusqu'à deux ans ne pouvant pas être alimentés par voie orale ou entérale, ou chez lesquels ces modes d'alimentation sont insuffisants ou contre-indiqués, reste favorable, sous réserve des avertissements, des activités supplémentaires de pharmacovigilance et des mesures complémentaires de minimisation des risques convenus.

Conformément l'article 107 *undecies*, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande par consensus ce qui suit:

- a. les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent commanditer une étude de sécurité après autorisation assortie d'une évaluation de suivi des résultats de ladite étude (voir l'Annexe V - Conditions relatives aux autorisations de mise sur le marché);
- b. les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché doivent mettre en œuvre des mesures de minimisation des risques;
- c. les autorisations de mise sur le marché de Numeta G16%E doivent être modifiées (en conformité avec les modifications apportées aux informations sur le produit, telles que définies à l'Annexe IV).

Accord du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC datée du 5 septembre 2013, au titre de l'article 107 *duodecies*, paragraphes 1 et 2, de la directive 2001/83/CE, le CMDh est parvenu à un accord concernant la suspension des autorisations de mise sur le marché de Numeta G13%E. Les

conditions à remplir pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché de Numeta G13%E sont définies à l'Annexe III. Afin de faciliter sa mise en œuvre au niveau national, le CMDh a estimé qu'une clarification portant sur la supervision de la procédure adaptée pour satisfaire à la condition de la levée de la suspension de Numeta G13%E devrait être fournie. Aussi, les éléments suivants ont-ils été ajoutés à l'Annexe III:

«Le titulaire de l'AMM doit communiquer avec l'État membre de référence afin de parvenir à un accord sur la procédure appropriée à mettre en place pour satisfaire à cette condition de la levée de la suspension.»

Le CMDh est également parvenu à un accord sur la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Numeta G16%E, pour lequel les sections pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont définies à l'Annexe IV, sous réserve des conditions définies à l'Annexe V.

Le calendrier de la mise en œuvre de l'accord est exposé à l'Annexe VI.