

Medlemsstat (EES)	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Nederländerna	Baxter B.V. Kobaltweg 49 3542 CE Utrecht The Netherlands	NUMETA G16%E emulsie voor infusie	16%	Infusionsvätska, emulsion	Intravenös användning
Storbritannien	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G13%E Emulsion for Infusion	13%	Infusionsvätska, emulsion	Intravenös användning
Storbritannien	Baxter Healthcare Limited Caxton Way Thetford Norfolk IP24 3SE United Kingdom	Numeta G16%E Emulsion for Infusion	16%	Infusionsvätska, emulsion	Intravenös användning

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till slutsatserna

Vetenskapliga slutsatser och skäl till slutsatserna

Efter att ha övervägt rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) av den 5 september 2013 avseende Numeta G13%E och Numeta G16%E, instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande vetenskapliga slutsatser och skäl enligt nedan:

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Numeta G13%E och Numeta G16%E av Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Numeta G13%E och Numeta G16%E är industritillverkade, värmesteriliserade parenterala näringslösningar (glukos, lipider, aminosyror och elektrolyter). Numeta G13%E har särskilt tagits fram för prematura nyfödda spädbarn hos vilka det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring. Numeta G16%E är indicerat som parenteral näring hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring. Numeta har registrerats genom det decentraliserade förfarandet i Europa i 18 länder.

Parenteral näringstillförsel är användningen av intravenösa makronäringsämnen, elektrolyter, mikronäringsämnen och vätskor för att ge nutritionsstöd till patienter som inte kan få näring genom oral eller enteral tillförsel. Parenterala näringslösningar ges genom en perifer eller central venkateter. Parenteral näring är i vissa situationer helt avgörande, och det finns många olika metoder för beredning och tillförsel.

Den ursprungliga ansökan för Numeta G13%E och Numeta G16%E understöddes av en prospektiv, multicenter, icke-jämförande, öppen fas 3-studie (Ped3CB/P01/06/MuB). Det primära målet för denna studie var att tillhandahålla daglig information om den funktionella säkerheten av de många Numeta-produkterna vid praktisk terapeutisk användning under studiens 5 dagar och under en valfri behandlingsperiod hos prematura nyfödda spädbarn. Totalt sett befanns Numeta godtagbar för pediatrik klinisk personal vad gäller hantering, lättskötthet och tid från förskrivning till infusion. Vad gäller effektmätningar lyckades de olika Numeta-beredningarna bevara eller öka kroppsvikten.

I de säkerhetsproblem som beskrevs för Numeta-produkterna i den ursprungliga ansökan och riskhanteringsplanen ingår läkemedelsadministreringsfel, användning av Numeta hos patienter med överkänslighet mot någon av komponenterna, användning av Numeta hos patienter med allvarlig metabolisk sjukdom, kateterrelaterad infektion och sepsis, hypofosfatemi, användning av Numeta hos patienter med vissa organfunktionsnedsättningar och extravasation och tromboflebit vid perifer tillförsel. Riskerna anses vara komplikationer till användning av parenteral näring i allmänhet, såsom beskrivs i det gemensamma underlaget om pediatrik parenteral näring av "European society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition" (ESPGHAN) och "European society for clinical nutrition and metabolism" (ESPEN).

Ett nytt säkerhetsproblem med Numeta G13%E identifierades på grundval av en signal som innehavaren av godkännande för försäljning gav efter att ha fått fallrapporter om hypermagnesemi hos prematura nyfödda. För att skydda prematura spädbarn från alla potentiella faror beslutade innehavaren av godkännande för försäljning att återkalla produkten från marknaden.

Till följd av osäkerheten över ändamålsenligheten av de magnesiumnivåer som finns i Numeta G13%E och de kliniska följderna av detta tillsammans med osäkerheten över tillgången till lämpliga alternativ i EU:s olika medlemsstater underrättade den svenska behöriga myndigheten EMA, i enlighet med artikel 107i i direktiv 2001/83/EG, om att en granskning omedelbart måste utföras och bad Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att avge en rekommendation om nytta-riskförhållandet för Numeta G13%.

Trots att inga rapporter inkommit för Numeta G16%E beslutade Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel vid sitt möte i juni 2013 att denna produkt också skulle ingå i tillämpningsområdet för hänskjutningen till följd av dess magnesiumhalt och användning hos nyfödda och spädbarn/småbarn upp till 2 år, som också kan vara i riskzonen för hypermagnesemi.

I enlighet med artikel 6.1 d i förordning (EG) nr 1901/2006 i dess senaste lydelse, uppmanades Pediatriska kommittén (PDCO) att yttra sig om Numeta i samband med denna granskning.

Klinisk säkerhet

Innehavaren av godkännande för försäljning identifierade 14 fallrapporter om hypermagnesemi eller förhöjt magnesium i samband med Numeta G13%E i sin globala säkerhetsdatabas och 1 fall i samband med Numeta G16%.

De rapporterade magnesiumnivåerna i dessa fallrapporter varierade huvudsakligen från 1,025 mmol/l till > 1,5 mmol/l, där nivåer över 1,2 mmol/l rapporterades i 9 fall av 14 medan ett fall rapporterades som > 1,5 mmol/l.

Inga kliniska symtom förknippade med hypermagnesemi har rapporterats vid användning av Numeta G13%E eller Numeta G16%E.

Magnesium är en viktig elektrolyt, särskilt för prematura spädbarn. Magnesium sköter flera viktiga funktioner i människans kropp; den är en co-faktor för DNA- och proteinsyntes, oxidativ fosforylering, enzymaktivitet och reglering av utsöndringen av paratyroideahormon (Volpe, 2013; Ayuk & Gittoes, 2011; Shils *et al*, 1999). Magnesium spelar även en viktig roll för bevarandet av normal nerv- och muskelfunktion, hjärtats retbarhet, neuromuskulär retledning, muskelsammandragning, vasomotorisk tonus och för ett balanserat immunsvår (Brandao *et al*, 2013).

Magnesium har visat sig förbättra det neurologiska resultatet för prematura spädbarn när det ges prenatalt till modern (Doyle *et al*, 2010) och tros ha nervskyddande effekter också i andra situationer.

Studier som undersökte nivåerna av magnesium hos prematura spädbarn har rapporterat högre magnesiumnivåer hos dessa än hos mer mogna nyfödda spädbarn, vilket visar att plasmamagnesium kan vara omvänt relaterat till somatisk mognad (Ariceta *et al*, 1995; Tsang *et al*, 1970). Totalt sett har nivåerna legat under 1 mmol/l i de flesta studier som har rapporterat mätningar av magnesiumnivåer i serum hos prematura nyfödda, fullgångna nyfödda och barn.

Hypomagnesemi ger inga akuta symtom hos de flesta patienter men kan ändå leda till osteoporos och är korrelerat till ökad inflammation och metaboliskt syndrom. Allvarlig hypomagnesemi är ovanlig men kan orsaka anfall, dåsigheit, ventrikelflimmer, hypokalemi och hypokalcemi (Whang *et al*, 1994). Det är därför befogat att en näringslösning för prematura nyfödda spädbarn ska innehålla magnesium som en av elektrolyterna, även om mängden bör balanseras för att ge lämpliga nivåer.

Hypermagnesemi är ett allvarligt kliniskt tillstånd som kan leda till generaliserad svaghet, andningssvikt, hypotoni, arytmier (särskilt om ingen annan förklaring finns i spädbarnets/barnets kliniska tillstånd). Hypermagnesemi kan även orsaka icke-specifika symtom såsom illamående, kräkning och flush. Man bör tänka på att det inte alltid går att känna igen de kliniska tecknen om inte hypermagnesemin är allvarlig.

Tidig upptäckt och behandling av hypermagnesemi kan förebygga eller minimera livshotande händelser, men de allra flesta patienter med lindrig hypermagnesemi kan förbises eftersom det inte är rutin i klinisk praxis att mäta magnesiumnivåerna.

Njurarna är det främsta reglerande organet för magnesiumhomeostasen och nedsatt njurfunktion är den vanligaste orsaken till hypermagnesemi hos barn (*Ali et al*, 2003). Neonatal hypermagnesemi kan även uppstå till följd av ökad magnesiumbelastning, såsom när modern får magnesiumsulfat för havandeskapsförgiftning, vid behandling av nyfödda med magnesium eller vid nedsatt renal magnesiumutsöndring till följd av prematuritet och asfyxi (*Hyun et al*, 2011).

Numeta G13 % E

Numeta G13%E är indicerat som parenteral näring hos prematura nyfödda spädbarn när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring.

Magnesiumhalten i Numeta G13%E är 0,43 mmol/100 ml. För att få 4 g aminosyror/kg/d på den tredje dagen skulle det prematura spädbarnet få 127,7 ml/kg/d eller 0,55 mmol/kg/d magnesium. Detta magnesiumintag med Numeta G13%E förefaller högre än vad som rekommenderas i riktlinjerna från "American Society of Parenteral and Enteral Nutrition" (ASPEN) och ESPGHAN/ESPEN för prematura nyfödda (0,15 till 0,25 mmol/kg/d respektive 0,13–0,25 mmol/kg/d).

Efter att ha övervägt antalet rapporterade fall av hypermagnesemi med Numeta G13%, känsligheten hos patientpopulationen, svårigheterna att känna igen kliniska symtom på hypermagnesemi i denna patientpopulation samt magnesiumhalten i Numeta G13%E i samband med de relevanta rekommendationerna för magnesiumintag i riktlinjerna och litteraturen, fastställde innehavaren av godkännandet för försäljning att produktens sammansättning måste ändras.

Efter att ha beaktat alla tillgängliga fynd, inräknat rådet från Pediatriska kommittén, drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att risken för hypermagnesemi är förhöjd genom både den kliniska svårigheten att identifiera symtomen i denna patientpopulation och då renalt clearance av magnesium är nedsatt hos nyfödda vilket leder till en potential för kvarstående förhöjda magnesiumnivåer (*Mittendorf et al*, 2001).

Därför anses inte nytta-riskförhållandet vara gynnsamt för Numeta G13%E i dess befintliga beredning. Kommittén rekommenderar därför att godkännandet för försäljning tillfälligt upphävs och att produktens sammansättning ändras till att omfatta en nivå av magnesium som är motiverad utifrån den senaste kunskapen på området.

Numeta G16 % E

Numeta G16%E är indicerat som parenteral näring hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring.

I riktlinjen från ESPEN/ESPGHAN rekommenderas ett lägre magnesiumintag om 0,2 mmol/kg/d för spädbarn i åldern 0–12 månader och 0,1 mmol/kg/d för barn i åldern 1 till 13 år.

Vid en högsta dos på 96,2 ml/kg/d ger Numeta G16%E 0,3 mmol/kg/d magnesium, vilket överskrider de rekommenderade nivåerna. Följaktligen finns det en potentiell risk för hypermagnesemi hos i synnerhet patienter med nedsatt njurfunktion.

Hittills har bara en enda rapport om hypermagnesemi kommit in för Numeta G16%E (magnesiumnivå 1,14 mmol/l), men denna rapport stördes av samtidig administrering av Numeta G16% E med tillägg av kompletterande magnesium och inga förknippade oönskade händelser rapporterades. Aktuella data som lyfts fram av Pediatriska kommittén tyder dessutom på att de pediatrika referensintervallen för magnesium kan vara högre än vad som tidigare antagits

("Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals" [CALIPER]¹).

Sammanfattningsvis finns det därför ingen tydlig rapport om hypermagnesemi med Numeta G16%E, inga bevis på skada liksom ingen ovisshet vad gäller pediatrika referensintervall för magnesium som kan vara högre än vad som tidigare antagits.

Dessutom beaktade Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel skillnaderna i den angivna populationen mellan Numeta G16%E och Numeta G13%E och att ytterligare framsteg gjorts i den nefrogena utvecklingen av fullgångna nyfödda och barn upp till två år. Trots att den glomerulära omognaden faktiskt kvarstår under det första fåtalet månader efter födelsen och den omogna njuren har begränsad anpassningsförmåga vid alltför hög tillförsel av elektrolyter, bör övervakning av magnesiumnivåerna i serum minimera den potentiella risken, med inledande övervakning vid baseline och där uppföljande övervakning utförs så ofta som de kliniska omständigheterna tillåter och vad som är rutin i klinisk praxis. Produktinformationen bör aktualiseras så att den informerar sjukvårdspersonalen om den potentiella risken för hypermagnesemi och ger råd om övervakning i synnerhet för känsligare undergrupper.

Risken för hypermagnesemi och alla åtgärder som anses nödvändiga för att minimera denna risk (dvs. överenskommen kompletterande säkerhetsövervakning, enligt ovanstående lista, och riskminimeringsaktiviteter såsom direkt information till sjukvårdspersonalen (DHPC-brev), ändringar av produktinformationen) bör återges i en reviderad riskhanteringsplan, som också ska innehålla förslag om utvärdering av riskminimeringsaktiviteternas effekt.

Utöver dessa åtgärder ska innehavaren av godkännande för försäljning även utföra en prospektiv icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning för att ytterligare utvärdera de iakttagna magnesiumnivåerna hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år som behandlats med Numeta G16%E i rutinmässig klinisk praxis.

Baserat på den aktuella informationen anses nytta-riskförhållandet vara fortsatt gynnsamt för Numeta G16%E, med förbehåll för överenskomna varningar, kompletterande säkerhetsövervakningsaktiviteter och kompletterande riskminimeringsåtgärder.

Övergripande slutsats och villkor för godkännandena för försäljning

Numeta G13%E

Efter att ha övervägt alla data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen, inlämnade data från berörda parter samt rådet från Pediatrika kommittén, drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet inte längre är gynnsamt för Numeta G13%E som parenteral näring hos prematura nyfödda spädbarn när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade därför att godkännandet för försäljning av Numeta G13%E tillfälligt upphävs.

För att det tillfälliga upphävandet av godkännandet för försäljning ska avbrytas måste innehavaren av godkännande för försäljning ändra produktens sammansättning till att omfatta en nivå av magnesium som är motiverad utifrån den senaste kunskapen på området.

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

Numeta G16 %E

Efter att ha övervägt alla data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen, inlämnade data från berörda parter samt rådet från Pediatriska kommittén drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att

- a. innehavarna av godkännande för försäljning ska sponsra en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning tillsammans med den uppföljande utvärderingen av resultaten av denna studie,
- b. innehavarna av godkännande för försäljning ska implementera riskminimeringsåtgärder,
- c. godkännandena för försäljning ska ändras.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann att relevant sjukvårdspersonal måste informeras om resultatet av den aktuella granskningen i ett DHPC-brev.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel rekommenderade även att innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in en reviderad riskhanteringsplan inom 3 månader efter förfarandets slutförande som ska innehålla förslag om utvärdering av riskminimeringsaktiviteternas effekt. En prospektiv icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning ska utföras för att ytterligare utvärdera de iakttagna magnesiumnivåerna hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år som behandlats med Numeta G16%E i rutinmässig klinisk praxis. Innehavaren av godkännande för försäljning ska lämna in protokollet från ovanstående studie som del av den inlämnade reviderade riskhanteringsplanen.

Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet är fortsatt gynnsamt för Numeta G16%E som parenteral näring hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring, med förbehåll för överenskomna varningar, kompletterande säkerhetsövervakningsaktiviteter och kompletterande riskminimeringsåtgärder.

Skäl till rekommendation från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel

Numeta G13 %E

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för Numeta G13%E.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data från kliniska studier, den publicerade litteraturen och erfarenhet efter godkännandet för försäljning avseende säkerheten och effekten hos Numeta G13%E, särskilt vad gäller risken för hypermagnesemi, liksom inlämnade data från berörda parter samt rådet från Pediatriska kommittén.
- Kommittén har beaktat magnesiums roll i utvecklingen av prematura nyfödda spädbarn och granskat alla tillgängliga data om risken för hypermagnesemi i denna population, de tillgängliga kliniska riktlinjerna om parenteralt magnesiumintag hos prematura nyfödda spädbarn samt magnesiumhalten i den aktuella beredningen av Numeta G13%E.
- Kommittén fann att det finns en risk för hypermagnesemi när Numeta G13%E administreras till prematura nyfödda spädbarn.

Med tanke på säkerhetsproblemen vid hypermagnesemi i den känsliga angivna patientpopulationen (prematura nyfödda) som är en följd av den ökade magnesiumhalten i den aktuella beredningen av Numeta G13%E och med hänsyn till de rapporterade fallen och tillgängliga fynden från litteraturen och riktlinjerna fann Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG, att nytta-riskförhållandet inte längre är gynnsamt för Numeta G13%E som parenteral näring hos prematura nyfödda spädbarn när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring.

I enlighet med bestämmelserna enligt artikel 107j.3 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel att godkännandena för försäljning av Numeta G13%E tillfälligt ska upphävas.

För att det tillfälliga upphävandet ska avbrytas måste medlemsstaternas behöriga nationella myndigheter kontrollera att innehavaren av godkännande för försäljning uppfyller följande villkor:

Innehavaren av godkännande för försäljning ska ändra produktens sammansättning till att omfatta en nivå av magnesium som är motiverad utifrån den senaste kunskapen på området (se bilaga III – Villkor för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning).

Numeta G16 %E

Skälen är följande:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel har beaktat förfarandet enligt artikel 107i i direktiv 2001/83/EG för Numeta G16%E.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data från kliniska studier, den publicerade litteraturen och erfarenhet efter godkännandet för försäljning avseende säkerheten och effekten hos Numeta G16%E, särskilt vad gäller risken för hypermagnesemi, liksom inlämnade data från berörda parter samt rådet från Pediatriska kommittén.
- Kommittén har granskat alla tillgängliga data om risken för hypermagnesemi hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år.
- Kommittén har beaktat magnesiums roll i utvecklingen av fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år, alla tillgängliga riktlinjer med rekommendationer om parenteralt magnesiumintag hos nyfödda spädbarn och barn upp till två år, samt magnesiumhalten i den aktuella beredningen av Numeta G16%E.
- Kommittén anser att det finns en potentiell risk för hypermagnesemi när Numeta G16%E administreras till fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos nyfödda spädbarn till mödrar som fick tillägg av magnesium före förlossningen.
- Med tanke på de aktuella säkerhetsuppgifterna fann kommittén att det bör införas kompletterande varningar i produktinformationen om risken för hypermagnesemi för att upprätthålla ett gynnsamt nytta-riskförhållande som parenteral näring hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring.
- Dessutom bör magnesiumnivån övervakas vid baseline och vid lämpliga intervall därefter, i enlighet med vad som är rutin i klinisk praxis och den enskilda patientens behov. Detta är särskilt viktigt hos de patienter som löper ökad risk för att utveckla hypermagnesemi, såsom patienter med nedsatt njurfunktion, patienter som får andra läkemedel som placerar dem i riskzonen för utveckling av hypermagnesemi eller patienter som får magnesium från andra källor, bland annat nyfödda vars mödrar nyligen har fått magnesium under perioden före förlossningen. Vid förhöjda magnesiumnivåer i serum ska infusionen med Numeta G16%E

avbrytas eller infusionshastigheten reduceras beroende på vad som anses kliniskt lämpligt och säkert.

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel fann dessutom att ytterligare riskminimeringsåtgärder behövdes, såsom information till sjukvårdspersonal. Man enades om ett DHPC-brev, tillsammans med tidsgränser för utskick.
- Kommittén fann även att det bör utföras en prospektiv icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning, för att ytterligare utvärdera de iakttagna magnesiumnivåerna hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år som behandlats med Numeta G16%E i rutinmässig klinisk praxis.

Till följd av detta drog Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel slutsatsen att nytta-riskförhållandet är fortsatt gynnsamt för Numeta G16%E som parenteral näring hos fullgångna nyfödda spädbarn och barn upp till två år när det inte är möjligt, är otillräckligt eller kontraindicerat att tillföra oral eller enteral näring, med förbehåll för överenskomna varningar, kompletterande säkerhetsövervakningsaktiviteter och kompletterande riskminimeringsåtgärder.

I enlighet med artikel 107j.3 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel med konsensus att

- a. innehavarna av godkännande för försäljning ska sponsra en säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning tillsammans med den uppföljande utvärderingen av resultaten av denna studie (se bilaga V – Villkor för godkännanden för försäljning),
- b. innehavarna av godkännande för försäljning ska implementera riskminimeringsåtgärder,
- c. godkännandena för försäljning av Numeta G16%E ska ändras (i enlighet med ändringarna i produktinformationen såsom anges i bilaga IV).

CMD(h):s överenskommelse

Efter att ha övervägt rekommendationen från Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel av den 5 september 2013 i enlighet med artikel 107k.1 och 107k.2 i direktiv 2001/83/EG har CMD(h) nått en överenskommelse om att tillfälligt upphäva godkännandena för försäljning av Numeta G13%E. Villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av godkännandena för försäljning av Numeta G13%E anges i bilaga III. För att underlätta dess implementering på nationell nivå menade CMD(h) att ett förtydligande bör ges om övervakningen av det förfarande som bör användas för att uppfylla villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet av Numeta G13%E, varför följande lades till i bilaga III:

"Innehavaren av godkännande för försäljning ska samordna med referensmedlemsstaten för att komma överens om det förfarande som bör användas för att uppfylla villkoret för att avbryta det tillfälliga upphävandet."

CMD(h) har också nått en överenskommelse om ändring av villkoren för godkännanden för försäljning av Numeta G16%E för vilka de relevanta avsnitten i produktresumén och bipacksedeln fastställs i bilaga IV, på de villkor som fastställs i bilaga V.

Tidtabellen för implementering av överenskommelsen fastställs i bilaga VI.