

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne  
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS) for lægemidler indeholdende det aktive stof Alanin, arginin, asparaginsyre, cystein, glucose, glutaminsyre, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysinmonohydrat, methionin, ornithinhydrochlorid, phenylalanin, prolin, serin, taurin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, calciumchlorid, magnesiumacetat, kaliumacetat, natriumchlorid, natriumglycerophosphat, raffineret sojabønneolie, raffineret olivenolie og berørt af PASS-slutrapporten , er de videnskabelige konklusioner som følger:

Den endelige rapport for det deskriptive studie indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, overholder forpligtelsen til at udføre en prospektiv ikke-interventionssikkerhedsundersøgelse efter tilladelse til markedsføring (PASS) for yderligere at evaluere magnesiumniveauer observeret hos fuldbårne nyfødte spædbørn og børn op til to år behandlet efter rutinemæssig klinisk praksis som pålagt i henhold til artikel 107i procedure EMEA/H/A-107i/1373 for produkter der indeholder alanin, arginin, asparaginsyre, cystein, glucose, glutaminsyre, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysinmonohydrat, methionin, ornithinhydrochlorid, phenylalanin, prolin, serin, taurin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, calciumchlorid, magnesiumacetat, kaliumacetat, natriumchlorid, natriumglycerophosphat, raffineret sojabønneolie, raffineret olivenolie.

I alt 104 forsøgspersoner blev inkluderet. Hypermagnesæmi blev rapporteret i 4 tilfælde, hvoraf 3 var lette og et moderat i sværhedsgrad. Niveauerne af magnesium i disse tilfælde anses ikke for at udgøre klinisk relevant hypermagnesæmi. Der blev ikke identificeret potentielle risikofaktorer for betydningsfuld stigning i serummagnesium. Der blev ikke observeret noget akkumuleringsmønster eller fortsat stigning i magnesiumniveauer i serum, der kunne give grund til bekymring om sikkerheden.

Samlet set tyder data på, at nyfødte i en kort periode kan tolerere en relativt bred vifte af serummagnesiumkoncentrationer uden øget risiko for negative resultater.

På baggrund af tilgængelige data vedrørende den endelige PASS-studierapport vurderede PRAC derfor, at ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelsen var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for resultaterne af studiet for lægemiddel/lægemidler indeholdende det aktive stof alanin, arginin, asparaginsyre, cystein, glucose, glutaminsyre, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysinmonohydrat, methionin, ornithinhydrochlorid, phenylalanin, prolin, serin, taurin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, calciumchlorid, magnesiumacetat, kaliumacetat, natriumchlorid, natriumglycerophosphat, raffineret sojabønneolie, raffineret olivenolie og omfattet af den endelige PASS-rapport, er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, nævnt ovenfor, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne endelige PASS-rapport bør ændres.

## **Bilag II**

### **Betingelser for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

**Ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen for lægemidler med indhold af det aktive stof alanin, arginin, asparaginsyre, cystein, glucose, glutaminsyre, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysinmonohydrat, methionin, ornithinhydrochlorid, phenylalanin, prolin, serin, taurin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, calciumchlorid, magnesiumacetat, kaliumacetat, natriumchlorid, natriumglycerophosphat, raffineret sojabønneolie, raffineret olivenolie berørt af den pålagte ikke-interventionelle endelige PASS-rapport**

Indehaveren/indehaverne af markedsføringstilladelsen skal fjerne følgende betingelse(r) (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

~~Indehaveren af markedsføringstilladelsen udfører en prospektiv, ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring til yderligere vurdering af de iagttagne magnesiumværdier hos nyfødte og børn op til to år, der behandles med Numeta G16%E i rutinemæssig klinisk praksis. Indehaveren af markedsføringstilladelse forelægger protokollen til ovennævnte undersøgelse. (Bilag V af CMDh-indstilling).~~

## **Bilag III**

### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde i oktober 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	1. december 2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	30. januar 2019