

## **Liite I**

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen  
muuttamiselle**

## Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt pakollisen ei-interventionaalisen hyväksymisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen (PASS) loppuraportista, joka koski lääkevalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavina aineina alaniinia, arginiinia, asparagiinihappoa, kysteiiniä, glukoosia, glutamiinihappoa, glysiiniä, histidiiniä, isoleusiinia, leusiinia, lysiinimonohydraattia, metioniinia, ornitiinihydrokloridia, fenyylialaniinia, proliinia, seriiniä, tauriinia, treoniinia, tryptofaania, tyrosiinia, valiinia, kalsiumkloridia, magnesiumasetaattia, kaliumasetaattia, natriumkloridia, natriumglyserofosfaattia, puhdistettua soijaöljyä tai puhdistettua oliiviöljyä ja joita PASS-loppuraportti koskee, tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Myyntiluvan haltijan toimittama kuvailevan tutkimuksen loppuraportti täyttää myyntiluvan haltijan velvollisuuden suorittaa prospektiivinen, ei-interventionaalinen hyväksymisen jälkeinen turvallisuustutkimus tavanomaisessa kliinisessä hoitotilanteessa hoitoa saaneilla, täysiaikaisina syntyneillä vastasyntyneillä ja enintään kahden vuoden ikäisillä lapsilla todettujen magnesiumpitoisuuksien arvioimiseksi tarkemmin artiklan 107i menettelyn EMEA/H/A-107i/1373 mukaisesti alaniinia, arginiinia, asparagiinihappoa, kysteiiniä, glukoosia, glutamiinihappoa, glysiiniä, histidiiniä, isoleusiinia, leusiinia, lysiinimonohydraattia, metioniinia, ornitiinihydrokloridia, fenyylialaniinia, proliinia, seriiniä, tauriinia, treoniinia, tryptofaania, tyrosiinia, valiinia, kalsiumkloridia, magnesiumasetaattia, kaliumasetaattia, natriumkloridia, natriumglyserofosfaattia, puhdistettua soijaöljyä tai puhdistettua oliiviöljyä sisältävien valmisteiden osalta.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 104 tutkittavaa. Hypermagnesemiaa ilmoitettiin 4 tapauksessa, joista 3 oli vaikeusasteeltaan lieviä ja yksi keskivaikea. Näissä tapauksissa todettujen magnesiumpitoisuuksien ei katsota edustavan kliinisesti merkittävää hypermagnesemiaa. Mahdollisia riskitekijöitä seerumin magnesiumarvon huomattavalle nousulle ei tunnistettu. Sellaista magnesiumin kertymistä elimistöön tai seerumin magnesiumarvojen jatkuvaa nousua, joka voisi aiheuttaa turvallisuusongelmia, ei todettu.

Yleisesti ottaen tiedot viittaavat siihen, että seerumin magnesiumpitoisuudet, joita vastasyntyneet pystyvät lyhytkestoisesti sietämään, voivat vaihdella suhteellisen paljon ilman haittatapahtumariskin suurenemista.

Näin ollen ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot PASS-tutkimuksen loppuraportista PRAC katsoo, että myyntiluvan ehtojen muuttaminen oli aiheellista.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Alaniinia, arginiinia, asparagiinihappoa, kysteiiniä, glukoosia, glutamiinihappoa, glysiiniä, histidiiniä, isoleusiinia, leusiinia, lysiinimonohydraattia, metioniinia, ornitiinihydrokloridia, fenyylialaniinia, proliinia, seriiniä, tauriinia, treoniinia, tryptofaania, tyrosiinia, valiinia, kalsiumkloridia, magnesiumasetaattia, kaliumasetaattia, natriumkloridia, natriumglyserofosfaattia, puhdistettua soijaöljyä tai puhdistettua oliiviöljyä vaikuttavina aineina sisältäviä ja PASS-loppuraportin piiriin kuuluvia valmisteita koskevan tutkimuksen tuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että edellä mainittujen lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän PASS-loppuraportin piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava.

**Liite II**  
**Myyntiluvan ehdot**

**Muutokset, jotka tulee tehdä sellaisten alaniinia, arginiinia, asparagiinihappoa, kysteiniä, glukoosia, glutamiinihappoa, glysiiniä, histidiiniä, isoleusiinia, leusiinia, lysiinimonohydraattia, metioniinia, ornitiinihydrokloridia, fenyylialaniinia, proliinia, seriiniä, tauriinia, treoniinia, tryptofaania, tyrosiinia, valiinia, kalsiumkloridia, magnesiumasetaattia, kaliumasetaattia, natriumkloridia, natriumglyserofosfaattia, puhdistettua soijaöljyä tai puhdistettua oliiviöljyä vaikuttavina aineina sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien ehtoihin, joita pakollisen ei-interventionaalisen PASS-tutkimuksen loppuraportti koskee**

Myyntiluvan haltijan (haltijoiden) tulee poistaa seuraava ehto (seuraavat ehdot) (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

~~Myyntiluvan haltijan on toteutettava prospektiivinen ei-interventionaalinen hyväksymisen jälkeinen turvallisuustutkimus, jossa jatketaan Numeta G16%E -valmisteella rutiininomaisessa kliinisessä käytännössä hoidetuilla täysiaikaisena syntyneillä vauvoilla ja enintään kaksivuotiailla lapsilla havaittujen magnesiumpitoisuuksien arvioimista. Myyntiluvan haltijan on toimitettava edellä mainitun tutkimuksen suunnitelma. (CMDh:n lausunnon liite V).~~

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisen aikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n lokakuun 2018 kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	1. joulukuuta 2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	30. tammikuuta 2019