

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC concernant le rapport final de l'étude PASS non interventionnelle imposée pour le(s) médicament(s) contenant les substances actives alanine, arginine, acide aspartique, cystéine, glucose, acide glutamique, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine monohydratée, méthionine, chlorhydrate d'ornithine, phénylalanine, proline, sérine, taurine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine, chlorure de calcium, acétate de magnésium, acétate de potassium, chlorure de sodium, glycérophosphate de sodium, huile de soja raffinée, huile d'olive raffinée et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Le rapport final de l'étude descriptive soumis par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché satisfait à son obligation de conduire une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle prospective afin d'évaluer les taux de magnésium observés chez les nouveau-nés à terme et les enfants jusqu'à l'âge de deux ans traités en pratique clinique courante, tel que l'impose la procédure EMEA/H/A-107i/1373 de l'article 107i pour les produits contenant de l'alanine, de l'arginine, de l'acide aspartique, de la cystéine, du glucose, de l'acide glutamique, de la glycine, de l'histidine, de l'isoleucine, de la leucine, de la lysine monohydratée, de la méthionine, du chlorhydrate d'ornithine, de la phénylalanine, de la proline, de la sérine, de la taurine, de la thréonine, du tryptophane, de la tyrosine, de la valine, du chlorure de calcium, de l'acétate de magnésium, de l'acétate de potassium, du chlorure de sodium, du glycérophosphate de sodium, de l'huile de soja raffinée, de l'huile d'olive raffinée.

Au total, 104 sujets ont été enrôlés. Quatre (4) cas d'hypermagnésémie ont été rapportés, dont 3 étaient d'intensité légère et un d'intensité modérée. Les taux de magnésium ne sont pas considérés dans ces cas comme représentant une hypermagnésémie cliniquement significative. Aucun facteur de risque potentiel d'augmentation notable du taux de magnésium sérique n'a été identifié. Aucun profil d'accumulation ou d'augmentation continue des taux de magnésium sérique susceptible de poser un problème de sécurité n'a été observé.

Globalement, les données suggèrent que les nouveau-nés peuvent tolérer pendant une courte durée, une étendue relativement large de concentrations sériques en magnésium sans augmentation du risque de conséquences défavorables.

Par conséquent, compte tenu des données disponibles relatives au rapport final de l'étude PASS, le PRAC a estimé que des modifications des conditions d'autorisation de mise sur le marché étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives aux résultats de l'étude du/des médicament(s) contenant les substances actives alanine, arginine, acide aspartique, cystéine, glucose, acide glutamique, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine monohydratée, méthionine, chlorhydrate d'ornithine, phénylalanine, proline, sérine, taurine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine, chlorure de calcium, acétate de magnésium, acétate de potassium, chlorure de sodium, glycérophosphate de sodium, huile de soja raffinée, huile d'olive raffinée et concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final de l'étude PASS doit/doivent être modifiées.

Annexe II

Conditions des autorisations de mise sur le marché

Modifications à apporter aux conditions de la/des autorisation(s) de mise sur le marché du/des médicament(s) contenant les substances actives alanine, arginine, acide aspartique, cystéine, glucose, acide glutamique, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine monohydratée, méthionine, chlorhydrate d'ornithine, phénylalanine, proline, sérine, taurine, thréonine, tryptophane, tyrosine, valine, chlorure de calcium, acétate de magnésium, acétate de potassium, chlorure de sodium, glycérophosphate de sodium, huile de soja raffinée, huile d'olive raffinée concerné(s) par le rapport final de l'étude PASS non interventionnelle imposée

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché doit/doivent supprimer la/les condition(s) suivante(s) (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

~~Le titulaire de l'AMM devra conduire une étude de sécurité prospective, non interventionnelle, après autorisation 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. (Annexe V de l'avis du CMDh).~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh d'octobre 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	1er décembre 2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	30 janvier 2019