

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um lokaskýrslu rannsóknar á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) fyrir lyf sem innihalda virku efnin alanín, argínín, asparssýru, cysteín, glúkósa, glútamínsýru, glýsín, histidín, isóleusín, leusín, lýsineinhýdrat, metiónín, ornitínhydróklóríð, fenýlalanín, prólín, serín, tárín, treónín, trýptófan, týrósín, valín, kalsíumklóríð, magnesíumasetat, kalíumasetat, natríumklóríð, natríumglýserófosfat, hreinsaða sojabaunaolíu, hreinsaða ólífuolíu og lokaskýrsla PASS tekur til, eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Lokaskýrsla lýsandi rannsóknar sem markaðsleyfishafi lagði fram er í samræmi við skuldbindingu þeirra um að framkvæma framsýna rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, eftir veitingu markaðsleyfis til að meta nánar magnesíumgildi hjá fullþroska nýburum og börnum upp að tveggja ára aldri sem fá meðferð í samræmi við hefðbundnar klínískar starfsvenjur eins og mælt var fyrir um í málskotsferli Art. 107i, EMEA/H/A-107i/1373, fyrir lyf sem innihalda alanín, argínín, asparssýru, cysteín, glúkósa, glútamínsýru, glýsín, histidín, isóleusín, leusín, lýsineinhýdrat, metiónín, ornitínhydróklóríð, fenýlalanín, prólín, serín, tárín, treónín, trýptófan, týrósín, valín, kalsíumklóríð, magnesíumasetat, kalíumasetat, natríumklóríð, natríumglýserófosfat, hreinsaða sojabaunaolíu, hreinsaða ólífuolíu.

Alls voru 104 þátttakendur teknir inn í rannsóknina. Greint var frá blóðmagnesíumhækkun í fjórum tilvikum, þrjú þessara tilvika voru væg og eitt þeirra var meðalalvarlegt. Gildi magnesíums í þessum tilvikum eru ekki talin blóðmagnesíumhækkun sem hefur klíníska þýðingu. Ekki komu fram mögulegir áhættuþættir fyrir hækkun á magnesíum í sermi sem vert er að gefa gaum. Hvorki kom fram tilhneiging til uppsöfnunar né áframhaldandi hækkun á gildum magnesíums í sermi sem gæti vakið upp áhyggjur af öryggi.

Í heildina gefa upplýsingar til kynna að nýburar þoli tiltölulega breitt þéttibil magnesíums í sermi í skamman tíma án þess að aukin hætta sé á aukaverkunum.

Í ljósi fyrirliggjandi gagna um lokaskýrslu PASS telur PRAC því að breytingar á skilyrðum markaðsleyfisins séu réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna rannsóknarinnar fyrir lyf sem innihalda virku efnin alanín, argínín, asparssýru, cysteín, glúkósa, glútamínsýru, glýsín, histidín, isóleusín, leusín, lýsineinhýdrat, metiónín, ornitínhydróklóríð, fenýlalanín, prólín, serín, tárín, treónín, trýptófan, týrósín, valín, kalsíumklóríð, magnesíumasetat, kalíumasetat, natríumklóríð, natríumglýserófosfat, hreinsaða sojabaunaolíu, hreinsaða ólífuolíu og lokaskýrsla PASS tekur til, telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum hér fyrir ofan, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessari lokaskýrslu PASS.

Viðauki II

Forsendur fyrir markaðsleyfunum

Breytingar sem gera skal á skilyrðum markaðsleyfis fyrir lyf sem innihalda virku efnin alanín, argínín, asparssýru, cysteín, glúkósa, glútamínsýru, glýsín, histidín, isóleusín, leusín, lýsínneinhýdrat, metíónín, ornitínhýdróklóríð, fenýlalanín, prólín, serín, tárín, treónín, trýptófan, týrósín, valín, kalsíumklóríð, magnesíumasetat, kalíumasetat, natríumklóríð, natríumglýserófosfat, hreinsaða sojabaunaolíu, hreinsaða ólífuolíu, og lokaskýrsla PASS um rannsóknir á öryggi lyfs, án inngrips, tekur til

Markaðsleyfishafi/-hafar skulu fjarlægja eftirfarandi skilyrði (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Markaðsleyfishafi skal framkvæma framsýna lýsandi rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis til að meta nánar magnesíumgildi hjá fullþroska nýburum og börnum upp að tveggja ára aldri sem fá meðferð með Numeta-G16%E í samræmi við hefðbundnar klínískar starfsvenjur. Markaðsleyfishafi skal senda inn rannsóknaráætlun fyrir ofangreinda rannsókn. (Viðauki V um niðurstöðu CMDh).

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur október 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	1. desember 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	30. janúar 2019