

## **Bijlage I**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) voor het eindrapport van een niet-interventionele opgelegde PASS-studie voor het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof alanine, arginine, asparaginezuur, cysteïne, glucose, glutaminezuur, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysinemonohydraat, methionine, ornithinehydrochloride, fenylalanine, proline, serine, taurine, threonine, tryptofaan, tyrosine, valine, calciumchloride, magnesiumacetaat, kaliumacetaat, natriumchloride, natriumglycerofosfaat, geraffineerde sojaolie, geraffineerde olijfolie bevat(ten) en wordt/worden vermeld in het PASS-eindrapport, zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het beschrijvende eindrapport van het onderzoek ingediend door de vergunninghouder voldoet aan hun verplichting om een studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS) uit te voeren voor het verder evalueren van de magnesiumspiegels waargenomen bij pasgeboren zuigelingen na een volledige zwangerschap en kinderen tot twee jaar oud behandeld in de routinematige klinische praktijk, zoals opgelegd tijdens de procedure van artikel 107j (EMA/H/A/-107j/1373) voor producten die alanine, arginine, asparaginezuur, cysteïne, glucose, glutaminezuur, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysinemonohydraat, methionine, ornithinehydrochloride, fenylalanine, proline, serine, taurine, threonine, tryptofaan, tyrosine, valine, calciumchloride, magnesiumacetaat, kaliumacetaat, natriumchloride, natriumglycerofosfaat, geraffineerde sojaolie of geraffineerde olijfolie bevatten.

In totaal zijn 104 proefpersonen geïncludeerd. Er zijn 4 gevallen van hypermagnesiëmie gemeld, waarvan 3 licht en 1 matig van ernst. De magnesiumspiegels worden in deze gevallen niet beschouwd als klinisch relevante hypermagnesiëmie. Er zijn geen potentiële risicofactoren voor een markante stijging van magnesium in serum geïdentificeerd. Er werd geen patroon van ophoping of aanhoudende stijging van de magnesiumspiegels in serum waargenomen die zorgwekkend zijn voor de veiligheid.

Over het algemeen suggereren de gegevens dat neonaten voor een korte tijd een relatief groot bereik van concentraties magnesium in serum kunnen verdragen zonder dat er een groter risico op negatieve uitkomsten is.

Daarom beschouwde het PRAC, gezien de beschikbare gegevens uit het eindrapport van de PASS-studie, dat wijzigingen nodig waren aan de voorwaarden voor het in de handel brengen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor de resultaten van de studie voor het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof alanine, arginine, asparaginezuur, cysteïne, glucose, glutaminezuur, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysinemonohydraat, methionine, ornithinehydrochloride, fenylalanine, proline, serine, taurine, threonine, tryptofaan, tyrosine, valine, calciumchloride, magnesiumacetaat, kaliumacetaat, natriumchloride, natriumglycerofosfaat, geraffineerde sojaolie, geraffineerde olijfolie bevat(ten) en vermeld in het PASS-eindrapport, is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) hierboven vermelde geneesmiddel(en) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten behandeld in dit PASS-eindrapport dient (dienen) te worden gewijzigd.

## **Bijlage II**

**Voorwaarden voor de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

**Wijzigingen voor aanbrenging aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die de werkzame stof alanine, arginine, asparaginezuur, cysteïne, glucose, glutaminezuur, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysinemonohydraat, methionine, ornithinehydrochloride, fenylalanine, proline, serine, taurine, threonine, tryptofaan, tyrosine, valine, calciumchloride, magnesiumacetaat, kaliumacetaat, natriumchloride, natriumglycerofosfaat, geraffineerde sojaolie, geraffineerde olijfolie bevatten en die worden vermeld in het opgelegde non-interventionele PASS-eindrapport**

De houder(s) van de vergunning voor het in de handel brengen dient (dienen) de volgende voorwaarde(n) te verwijderen (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

~~De MAH voert een prospectief, niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na vergunningverlening uit om magnesiumgehalten die zijn waargenomen bij voldragen pasgeboren zuigelingen en kinderen tot twee jaar die in de gewone klinische praktijk zijn behandeld met Numeta G16%E, verder te beoordelen. De MAH dient het protocol voor het bovenvermelde onderzoek in. (Bijlage V van de CMD(h)-aanbeveling).~~

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

## Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Oktober 2018, bijeenkomst van CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	1 december 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	30 januari 2019