

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni završnog izvješća zatraženog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (engl. *post-authorization safety study*, PASS) za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatne tvari: alanin, arginin, aspartatnu kiselinu, cistein, glukozu, glutamatnu kiselinu, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin hidrat, metionin, ornitinklorid, fenilalanin, prolin, serin, taurin, treonin, triptofan, tirozin, valin, kalcijev klorid, magnezijev acetat, kalijev acetat, natrijev klorid, natrijev glicerofosfat, rafinirano sojino ulje i rafinirano maslinovo ulje, a koje su obuhvaćene završnim izvješćem PASS-a, znanstveni zaključci su sljedeći:

Završno izvješće opisnog ispitivanja koje je predao nositelj odobrenja u skladu je s njegovom obvezom provođenja prospektivnog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet radi dodatne analize razina magnezija zabilježenih u novorođenčadi rođene u terminu i djece u dobi do dvije godine koja su liječena prema rutinskoj kliničkoj praksi, što je zatraženo tijekom postupka EMEA/H/A-107i/1373, provedenog po članku 107.i, za lijekove koji sadrže alanin, arginin, aspartatnu kiselinu, cistein, glukozu, glutamatnu kiselinu, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin hidrat, metionin, ornitinklorid, fenilalanin, prolin, serin, taurin, treonin, triptofan, tirozin, valin, kalcijev klorid, magnezijev acetat, kalijev acetat, natrijev klorid, natrijev glicerofosfat, rafinirano sojino ulje i rafinirano maslinovo ulje.

U ispitivanje su bila uključena ukupno 104 ispitanika. U 4 slučaja prijavljena je hipermagnezija, od čega su u pogledu težine 3 bila blaga a jedan umjereno težak. Smatra se da razine magnezija u tim slučajevima ne predstavljaju klinički značajnu hipermagneziju. Nisu utvrđeni potencijalni čimbenici rizika za primjetan porast razine magnezija u serumu. Nije zabilježen obrazac nakupljanja ili kontinuiranog povećanja razine magnezija u serumu koji bi izazvao zabrinutost po pitanju sigurnosti lijeka.

Cjelokupno, podaci upućuju na to da novorođenčad može tijekom kratkog vremenskog perioda podnijeti relativno širok raspon koncentracija magnezija u serumu bez povećanja rizika od štetnih ishoda.

Zato, s obzirom na dostupne podatke završnog izvješća PASS-a, PRAC smatra da su izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka o rezultatima ispitivanja za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatne tvari alanin, arginin, aspartatnu kiselinu, cistein, glukozu, glutamatnu kiselinu, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin hidrat, metionin, ornitinklorid, fenilalanin, prolin, serin, taurin, treonin, triptofan, tirozin, valin, kalcijev klorid, magnezijev acetat, kalijev acetat, natrijev klorid, natrijev glicerofosfat, rafinirano sojino ulje i rafinirano maslinovo ulje, a koje su obuhvaćene završnim izvješćem PASS-a, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika gore navedenog(ih) lijeka(ova) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) obuhvaćen(e) ovim završnim izvješćem PASS-a.

Prilog II.

Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek(ove) koji sadrži(e) djelatne tvari: alanin, arginin, aspartatnu kiselinu, cistein, glukozu, glutamatnu kiselinu, glicin, histidin, izoleucin, leucin, lizin hidrat, metionin, ornitinklorid, fenilalanin, prolin, serin, taurin, treonin, triptofan, tirozin, valin, kalcijev klorid, magnezijev acetat, kalijev acetat, natrijev klorid, natrijev glicerofosfat, rafinirano sojino ulje i rafinirano maslinovo ulje, a koje su **obuhvaćene završnim izvješćem zatraženog neintervencijskog ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet**

Nositelj(i) odobrenja za stavljanje lijeka u promet uklonit će sljedeći(e) uvjet(e) (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

~~Nositelj odobrenja treba provesti prospektivno neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet radi dodatne analize razina magnezija zabilježenih u novorođenčadi rođene u terminu i djece u dobi do dvije godine koja su liječena Numetom G16%E u rutinskoj kliničkoj praksi. Nositelj odobrenja treba predati protokol gore navedenog ispitivanja. (Prilog V. stajališta CMDh-a).~~

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u listopadu 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	1. prosinca 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	30. siječnja 2019.