

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der nichtinterventionellen PASS für das/die Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Cystein, Glukose, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysinmonohydrat, Methionin, Ornithinhydrochlorid, Phenylalanin, Prolin, Serin, Taurin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, Kalziumchlorid, Magnesiumacetat, Kaliumacetat, Natriumchlorid, Natriumglycerophosphat, raffiniertes Sojaöl oder raffiniertes Olivenöl enthalten und vom PASS-Abschlussbericht betroffen sind, wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Abschlussbericht der deskriptiven Studie entspricht der Verpflichtung zur Durchführung einer prospektiven, nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung, um den Magnesiumspiegel bei Neugeborenen und Kindern bis zu zwei Jahren, die routinemäßig behandelt werden, weiter zu bewerten, da dies im Rahmen des Verfahrens nach Artikel 107i EMEA/H/A-107i/1373 für Produkte vorgeschrieben ist, die Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Cystein, Glukose, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysinmonohydrat, Methionin, Ornithinhydrochlorid, Phenylalanin, Prolin, Serin, Taurin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, Kalziumchlorid, Magnesiumacetat, Kaliumacetat, Natriumchlorid, Natriumglycerophosphat, raffiniertes Sojaöl oder raffiniertes Olivenöl enthalten.

Insgesamt nahmen 104 Probanden teil. Hypermagnesiämie wurde in 4 Fällen berichtet, von denen 3 leicht und 1 mäßig schwerwiegend waren. Die Magnesiumwerte in diesen Fällen gelten nicht als klinisch relevante Hypermagnesiämie. Es wurden keine potenziellen Risikofaktoren für einen deutlichen Anstieg des Serummagnesiums identifiziert. Es wurde kein Muster der Ansammlung oder des kontinuierlichen Anstiegs des Serummagnesiumspiegels beobachtet, das zu Sicherheitsbedenken führen würde.

Insgesamt deuten die Daten darauf hin, dass Neugeborene innerhalb kurzer Zeit einen relativ breiten Bereich von Serummagnesiumkonzentrationen vertragen können, ohne ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen einzugehen.

Angesichts der verfügbaren Daten zum PASS-Abschlussbericht war der PRAC der Ansicht, dass Änderungen der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen gerechtfertigt sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für die Ergebnisse der Studie für das/die Arzneimittel, das/die Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Cystein, Glukose, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysinmonohydrat, Methionin, Ornithinhydrochlorid, Phenylalanin, Prolin, Serin, Taurin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, Kalziumchlorid, Magnesiumacetat, Kaliumacetat, Natriumchlorid, Natriumglycerophosphat, raffiniertes Sojaöl oder raffiniertes Olivenöl enthalten und vom PASS-Abschlussbericht betroffen sind, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der oben genannten Arzneimittel vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, geändert werden soll(en).

Anhang II

Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Vorzunehmende Änderungen an den Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Cystein, Glukose, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysinmonohydrat, Methionin, Ornithinhydrochlorid, Phenylalanin, Prolin, Serin, Taurin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin, Kalziumchlorid, Magnesiumacetat, Kaliumacetat, Natriumchlorid, Natriumglycerophosphat, raffiniertes Sojaöl oder raffiniertes Olivenöl als Wirkstoff enthalten und vom Abschlussbericht der nichtinterventionellen PASS betroffen sind

Der/die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hebt/heben folgende Bedingung(en) auf (neuer Text **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ~~durchgestrichen~~):

~~Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte eine prospektive, nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchführen, um die Magnesiumspiegel, die bei mit Numeta G 16 % E behandelten reifen Neugeborenen und Kindern im Alter bis 2 Jahre in der klinischen Routinepraxis beobachtet werden, weiter zu bewerten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte den Prüfplan für die o. g. Studie einreichen. (Anhang V der CMDh-Stellungnahme).~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

| | |
|--|----------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh: | Sitzung der CMDh im Oktober 2018 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden: | 1. Dezember 2018 |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 30. Januar 2019 |