

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) per lo studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo (PASS) previsto per il medicinale contenente/i medicinali contenenti i principi attivi alanina, arginina, acido aspartico, cisteina, glucosio, acido glutammico, glicina, istidina, isoleucina, leucina, lisina monoidrato, metionina, ornitina cloridrato, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina, valina, cloruro di calcio, acetato di magnesio, acetato di potassio, cloruro di sodio, glicerofosfato di sodio, olio di soia raffinato e olio di oliva raffinato, di seguito si riportano le conclusioni scientifiche:

La relazione finale descrittiva dello studio presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio rispetta l'obbligo di condurre uno studio di sicurezza non interventistico post-autorizzativo prospettico per valutare ulteriormente i livelli di magnesio osservati nei neonati a termine e nei bambini fino a due anni trattati secondo la pratica clinica di routine come previsto dalla procedura EMEA/H/A-107i/1373 descritta all'articolo 107i per i medicinali contenenti alanina, arginina, acido aspartico, cisteina, glucosio, acido glutammico, glicina, istidina, isoleucina, leucina, lisina monoidrato, metionina, ornitina cloridrato, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina, valina, cloruro di calcio, acetato di magnesio, acetato di potassio, cloruro di sodio, glicerofosfato di sodio, olio di soia raffinato e olio raffinato di oliva.

Sono stati arruolati in totale 104 soggetti. È stata riportata ipermagnesemia in 4 casi, di cui 3 di severità lieve e 1 di severità moderata. I livelli di magnesio in questi casi non sono considerati rappresentare ipermagnesemia clinicamente rilevante. Non sono stati identificati potenziali fattori di rischio per un notevole aumento del magnesio sierico. Non sono stati osservati pattern di accumulo o aumento continuo dei livelli di magnesio sierico che potrebbero sollevare problemi di sicurezza.

Nel complesso, i dati suggeriscono che i neonati possono tollerare per breve tempo una gamma relativamente ampia di concentrazioni di magnesio sierico senza un aumento del rischio di esiti avversi.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili relativi alla relazione finale sullo studio PASS, il PRAC ha ritenuto che fossero necessarie modifiche alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche in relazione ai risultati dello studio per il medicinale contenente/ i medicinali contenenti i principio attivi alanina, arginina, acido aspartico, cisteina, glucosio, acido glutammico, glicina, istidina, isoleucina, leucina, lisina monoidrato, metionina, ornitina cloridrato, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina, valina, cloruro di calcio, acetato di magnesio, acetato di potassio, cloruro di sodio, glicerofosfato di sodio, olio di soia raffinato e olio di oliva raffinato interessati dalla relazione finale del PASS, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti quanto sopra menzionato sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa relazione finale del PASS .

Allegato II

**Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Modifiche alle condizioni dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti i principio attivi alanina, arginina, acido aspartico, cisteina, glucosio, acido glutammico, glicina, istidina, isoleucina, leucina, lisina monoidrato, metionina, ornitina cloridrato, fenilalanina, prolina, serina, taurina, treonina, triptofano, tirosina, valina, cloruro di calcio, acetato di magnesio, acetato di potassio, cloruro di sodio, glicerofosfato di sodio, olio di soia raffinato e olio d'oliva raffinato interessati dalla relazione finale del PASS non interventistico previsto

Il titolare/i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve/devono rimuovere quanto segue (nuovo testo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

~~Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio prospettico sulla sicurezza, non interventistico e post-autorizzazione, per valutare in maggiore dettaglio i livelli di magnesio osservati nei neonati a termine e nei bambini fino a due anni di età trattati con Numeta G16%E nella pratica clinica ordinaria. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il protocollo del suddetto studio. (Allegato V della posizione del CMDh).~~

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione CMDh di ottobre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	1 dicembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	30 gennaio 2019