

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Maapliv Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

500 ml Lösung enthalten jeweils 26,375 g Aminosäuren.

Wirkstoff	Für 500 ml (eine Flasche)
L-Alanin	3,15 g
L-Arginin	2,05 g
L-Asparaginsäure	2,05 g
L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat (entsprechend L-Cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-Glutaminsäure	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-Histidin	1,05 g
L-Lysin-Monohydrat (entsprechend L-Lysin)	3,15 g (2,80 g)
L-Methionin	0,65 g
L-Phenylalanin	1,35 g
L-Prolin	2,80 g
L-Serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-Threonin	1,80 g
L-Tryptophan	0,70 g
L-Tyrosin	0,25 g

Brennwert: 206 kcal/l

Osmolalität: 475 mosmol/kg

pH-Wert: 5,2

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Farblose partikelfreie Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Maapliv wird ab Geburt angewendet bei Patienten mit Ahornsirupkrankheit (MSUD) im Falle einer Episode akuter Dekompensation, falls orale und enterale Präparate ohne verzweigtkettige Aminosäuren (BCAA-freie Formeln) nicht in Frage kommen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Maapliv muss unter Aufsicht eines Arztes erfolgen, der Erfahrung mit der Behandlung der MSUD hat.

Da nur begrenzte Erfahrungen von Patienten mit schwerer oder kritischer Erhöhung des Leucinspiegels vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten ist die intravenöse Gabe von BCAA-freier Nahrung möglicherweise nicht ausreichend, um den Leucinspiegel adäquat zu senken, und andere Behandlungen wie Hämodialyse oder Hämofiltration können notwendig sein.

Dosierung

Die Dosis von Maapliv muss basierend auf der Fähigkeit des Patienten, Aminosäure adäquat zu verstoffwechseln, auf seinem Alter, auf seinem Körpergewicht, auf seinem Nährstoff-/Flüssigkeitsbedarf sowie unter Berücksichtigung von dem Patienten oral oder enteral zugeführter sonstiger Energie individuell festgelegt werden.

Zusammen mit der Verabreichung von Aminosäuren muss für eine ausreichende Kalorienaufnahme gesorgt werden. Dies kann durch gleichzeitige Infusionen mit Glucose- und Lipid-Lösung erfolgen. Die Energiezufuhr muss hierbei mindestens dem an das Alter des Patienten angepassten Kalorienbedarf entsprechen.

Zudem sollte eine ausgewogene Ergänzung durch Isoleucin und Valin in konstanter Weise erfolgen. Wenn keine Infusionslösung mit diesen 2 Aminosäuren verfügbar ist, können diese oral oder enteral zugeführt werden.

In allen Fällen hat ein in MSUD und intravenöser Therapie erfahrener Arzt über die Gabe von Infusionen zu entscheiden.

Empfohlen wird eine Dauerinfusion.

Die Behandlung mit Maapliv kann so lange erfolgen, bis die Episode der Dekompensation abgeklungen ist (Leucin-Plasmaspiegel unter 381 $\mu\text{mol/l}$).

Erwachsene

Die empfohlenen Tagesdosen für Erwachsene sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungsrichtwerte für Erwachsene

Aminosäure-Dosis pro 24 Stunden	Volumen pro 24 Stunden	Volumen pro Stunde
1 bis 2 g/kg	19 bis 39 ml/kg	0,8 bis 1,6 ml/kg

Kinder und Jugendliche

Die empfohlenen Tagesdosen für Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Dosierungsrichtwerte für Kinder und Jugendliche

Alter des Patienten	Aminosäure-Dosis pro 24 Stunden	Volumen pro 24 Stunden	Volumen pro Stunde
Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder bis 23 Monate	2 bis 3 g/kg	39 bis 58 ml/kg	1,6 bis 2,4 ml/kg
Kinder, Jugendliche	1 bis 2 g/kg	19 bis 39 ml/kg	0,8 bis 1,6 ml/kg

Die Dosisanpassung für Maapliv hängt vom Alter und vom Körpergewicht des Patienten ab. Anhand des Leucinspiegels werden der allgemeine Behandlungsansatz und die Gesamtnährstoff-Zufuhr

festgelegt, beispielsweise, ob der Patient bei stark oder dauerhaft erhöhtem Leucin-Spiegel einer Hämodialyse/Hämofiltration bedarf.

Bei akuter Dekompensation ist je nach Bedarf eine Anpassung der Tagesdosis basierend auf dem Leucinspiegel in Betracht zu ziehen. Sobald eine Stabilisierung erreicht ist, ist je nach Bedarf eine Anpassung alle 2 bis 3 Tage in Betracht zu ziehen.

Art der Anwendung

Zentral- oder periphervenöse Dauerinfusion.

Die Osmolarität ermöglicht eine periphere Zufuhr. Diese muss jedoch auf wenige Tage begrenzt werden, um das Risiko einer Thrombophlebitis an der Infusionsstelle zu begrenzen.

Maapliv ist eine hypertonische Lösung, die bei geringer Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen ist (siehe Tabellen 1 und 2).

Die Flasche während der Verabreichung vor Licht schützen.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Episoden schwerer/kritischer akuter Dekompensation ist eine Behandlung mit einem intravenös verabreichten BCAA-freien Aminosäure-Präparat mitunter nicht ausreichend und andere Behandlungen, beispielsweise Hämodialyse oder Hämofiltration, sind in Betracht zu ziehen/durchzuführen.

Im klinischen Studienprogramm zu Maapliv wurden über den Leucinspiegel hinausgehende Zielgrößen nicht systematisch dokumentiert. Deshalb sind die Auswirkungen einer Behandlung mit dem intravenös verabreichten BCAA-freien Präparat hinsichtlich der Symptomlinderung und anderer Aspekte des klinischen Zustands derzeit nicht bekannt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur wiederholten Anwendung des intravenös verabreichten, keine verzweigtkettigen Aminosäuren enthaltenden Präparats vor.

Damit parenteral zugeführte Aminosäuren vom Körper aufgenommen und bei der Proteinsynthese verwertet werden können, muss gleichzeitig eine adäquate Kalorienzufuhr erfolgen.

Schwere Störungen des Wasser- und des Elektrolythaushalts, Zustände mit starker Überwässerung und schwere Stoffwechselstörungen sind vor Beginn der Infusion zu beheben.

Eine klinische und labortechnische Überwachung ist erforderlich, insbesondere zu Beginn der intravenösen Infusion. Diese Überwachung muss Kontrollen des Flüssigkeits- und des Elektrolythaushalts, der Serumosmolarität, des Säure-Basen-Gleichgewichts, des Blutzuckerspiegels, des Ammoniakspiegels im Blut, der Serumproteine sowie der Leber- und der Nierenfunktion umfassen.

Maapliv ist eine hypertonische Lösung, die bei geringer Infusionsgeschwindigkeit zu verabreichen ist (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsichtsmaßnahmen für die Infusionstherapie oder die parenterale Ernährung

Bei diesem Arzneimittel gelten allgemeine Vorsichtsmaßnahmen für die Infusionstherapie und die parenterale Ernährung (z. B. im Hinblick auf ein akutes Lungenödem, eine Hyperhydrierung oder die akute Phase eines Kreislaufschocks).

Die Verabreichung von intravenösen Lösungen kann zu einer Überwässerung und/oder zu einer Überlastung mit Lösung und somit zur Verdünnung der Elektrolytkonzentrationen im Serum, zu übermäßiger Hydratation, zu Kongestionszuständen oder zu einem Lungenödem führen. Das Risiko von verdünnungsbedingten Störungen ist umgekehrt proportional zur Elektrolytkonzentration der Lösungen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz geboten. Hier muss ein geeignetes Gleichgewicht zwischen dem Volumen ausgeschiedener und zugeführter Flüssigkeiten aufrechterhalten werden.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Die Verabreichung von Aminosäuren bei beeinträchtigter Nierenfunktion kann zum Anstieg eines bereits erhöhten Harnstoff-Stickstoff-Spiegels im Blut führen. Patienten mit Azotämie jeglicher Ursache dürfen aminosäurehaltige Infusionen nur unter Berücksichtigung der Gesamtstickstoffaufnahme erhalten. Der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt muss genau auf Wasser- und/oder Elektrolytretention überwacht und entsprechend behandelt werden. Es ist besonders sorgfältig auf das Gleichgewicht der zugeführten und ausgeschiedenen Gesamtvolumina zu achten.

Beeinträchtigung der Leber

Die Verabreichung von Aminosäurelösungen bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann zu einem Aminosäuren-Ungleichgewicht im Plasma, zu Hyperammonämie, Stupor und Koma führen. Bei Patienten mit bestehender Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz dürfen Aminosäurelösungen nur mit Vorsicht verwendet werden. Die Leberfunktionsparameter sind bei diesen Patienten genau zu überwachen. Zudem müssen sie auf mögliche Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden. Sollten sich Symptome einer Hyperammonämie einstellen, muss die Verabreichung von Aminosäuren beendet und der klinische Zustand des Patienten erneut bewertet werden.

Anaphylaktische Reaktionen

Im Zusammenhang mit der Verabreichung von Aminosäurelösungen als Bestandteil der parenteralen Ernährung wurden anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die Infusion muss unverzüglich gestoppt werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Thromboembolie

Bei Patienten, die parenteral ernährt werden, wurde über Präzipitate in den Lungengefäßen berichtet, die zu pulmonal-vaskulären Embolien und Atemstörungen führen können. Sollten Anzeichen einer Atemstörung auftreten, muss die Infusion gestoppt und eine medizinische Bewertung vorgenommen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden bisher keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aminosäurelösungen können zu einem akuten Folatmangel führen. Es sollte täglich Folsäure zugeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Maapliv bei Schwangeren vor. Mit Maapliv wurden keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Maapliv während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Zustand der Schwangeren erfordert eindeutig eine solche Behandlung und es erfolgt zuvor eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung.

Stillzeit

Aminosäuren/Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Bei therapeutischen Dosen von Maapliv sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten. Maapliv darf während der Stillzeit jedoch nur nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung angewendet werden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob die Bestandteile/Metaboliten von Maapliv in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Es liegen keine ausreichenden Daten vor. Bei therapeutischen Dosen sind keine Auswirkungen zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Maapliv hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die nachstehend nach Klassen geordneten Nebenwirkungen wurden in der verfügbaren medizinischen Literatur im Zusammenhang mit der parenteralen Verabreichung von Lösungen und parenteraler Nahrung ohne verzweigtkettige Aminosäuren ermittelt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Diese Nebenwirkungen werden entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeitskategorien werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Sehr selten ($< 1/10\,000$) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperammonämie

Systemorganklasse	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Thromboembolie, Lungenembolie, venöse Thromboembolie und Atemstörung
Leber- und Gallenerkrankungen	Bilirubin im Blut erhöht, Leberenzym erhöht, Cholestase, Cholezystitis, Cholelithiasis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Azotämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Thrombophlebitis an der Infusionsstelle; Venenreizung

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Wie bei anderen Aminosäurelösungen können bei Überdosierung folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Symptome einer Flüssigkeitsretention: Überdosierung oder hohe Infusionsgeschwindigkeiten können zu Überwässerung/Flüssigkeitsretention, Elektrolytstörungen und akutem Lungenödem führen.
- Symptome einer Aminosäuren-Überdosierung: Überdosierung oder hohe Infusionsgeschwindigkeiten können zu Nebenwirkungen wie Schütteln, Erbrechen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperammonämie und stärkerem Aminosäurenverlust über die Nieren führen.

Bei Anzeichen einer Überdosierung muss die Infusion sofort gestoppt werden. Gegebenenfalls kann sie mit einer geringeren Dosis oder Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden.

Für eine Überdosierung gibt es kein spezifisches Antidot. Als Notfallverfahren sind angemessene Abhilfemaßnahmen zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutersatzmittel und Perfusionslösungen. Lösungen zur parenteralen Ernährung, ATC-Code: B05BA01

Maapliv ist eine von verzweigtkettigen Aminosäuren freie Lösung zur Versorgung mit 7 essentiellen und 9 nichtessentiellen Aminosäuren als physiologische Substrate für die Proteinsynthese.

Bei Patienten mit MSUD-Dekompensation bewirkt die BCAA-freie Lösung in Verbindung mit der Gabe von Kohlenhydraten und Lipiden eine Verhinderung bzw. Umkehr des Proteinkatabolismus und Förderung des Anabolismus, wodurch der resultierende Alpha-Ketosäuren-Spiegel reduziert wird.

Das klinische Studienprogramm zu Maapliv basiert auf 4 retrospektiven Studien unter Beteiligung von Patienten mit Ahornsirupkrankheit (MSUD), die bei Episoden akuter Dekompensation eine intravenöse, von verzweigtkettigen Aminosäuren freie (BCAA-freie) Lösung erhielten.

Studie 1. Servais et al. 2013

Studiendesign: Retrospektive Vergleichsstudie. **Population:** 4 erwachsene MSUD-Patienten (17 Episoden einer Dekompensation, die mittels einer parenteralen Aminosäurenmischung behandelt wurden, ggü. 18 früheren Episoden, die mittels einer enteralen Nährstoffzufuhr behandelt wurden). **Behandlung:** Parenterale Aminosäurenmischung (Gruppe P) ggü. enteraler Nährstoffzufuhr (Gruppe E). **Primäres Ziel:** Bewertung der Wirksamkeit der parenteralen Aminosäurenmischung hinsichtlich der Senkung des Leucinspiegels. **Ergebnisse:** mittlerer Leucinspiegel beim Vorstelligwerden: 1 196,9 $\mu\text{mol/l}$ (Gruppe P) ggü. 1 212,2 $\mu\text{mol/l}$ (Gruppe E). Die mittlere Senkung des Leucinspiegels in den ersten 3 Tagen war in Gruppe P signifikant stärker ($p = 0,0026$). Mittlere Hospitalisierungsdauer: 4 Tage (Gruppe P) ggü. 4,5 Tagen (Gruppe E) ($p =$ keine Angabe). In Gruppe P wurden keine Nebenwirkungen gemeldet. Bei einem Patienten in Gruppe E war eine Dialyse notwendig, während bei keinem der Patienten in Gruppe P eine Zustandsverschlechterung auftrat.

Studie 2. de Lonlay et al. 2021

Studiendesign: Retrospektive Beobachtungsstudie. **Population:** 54 MSUD-Patienten (126 Episoden einer Dekompensation) an 5 Prüfzentren in Frankreich und Deutschland (2010 – 2016). **Behandlung:** Enterale/orale BCAA-freie Nahrung ggü. intravenöser BCAA-freier Nahrung. **Primäres Ziel:** Beschreibung der Episoden und Ergebnisse bei Patienten, die enterale/orale oder intravenöse BCAA-freie Nahrung erhielten. **Ergebnisse:** mittlere Hospitalisierungsdauer: 6,6 Tage (oral/enteral) ggü. 5,4 Tagen (i. v.). Mittlere Senkung des Leucinspiegels: 548,5 $\mu\text{mol/l}$ (69,3 %) in der oralen/enteralen Gruppe ggü. 657,2 $\mu\text{mol/l}$ (71,3 %) in der intravenösen Gruppe. In der Erwachsenen-Untergruppe betrug die mittlere Zeit bis zum Abklingen einer Episode 15,8 Tage (oral/enteral) ggü. 7,7 Tagen (intravenös) ($p = 0,008$) und die mittlere Hospitalisierungsdauer 6 Tage (oral/enteral) ggü. 4,6 Tagen (intravenös) ($p =$ keine Angabe). Bei zwei Patienten wurden sieben schwere unerwünschte Ereignisse gemeldet. Nur Übelkeit und Erbrechen waren mit der Behandlung assoziiert.

Studie 3. Sánchez-Pintos et al. 2022

Studiendesign: Fallserie bei Kindern und Jugendlichen. **Population:** 5 pädiatrische MSUD-Patienten (5 Episoden einer Dekompensation + 1 prophylaktische Anwendung wegen Operation). **Behandlung:** intravenöse BCAA-freie Lösung. **Primäres Ziel:** Bewertung der Behandlung von Episoden einer Dekompensation mittels der intravenösen BCAA-freien Lösung. **Ergebnisse:** Leucinspiegel bei Aufnahme: 699 – 3 296 $\mu\text{mol/l}$. In allen Fällen wurde eine Normalisierung des Leucinspiegels erzielt. Dauer der Anwendung: 3 – 20 Tage. Es wurden keine behandlungsassoziierten unerwünschte Ereignisse beobachtet.

Studie 4. Alili et al. 2022

Studiendesign: Prospektive Beobachtungsstudie. **Population:** 24 MSUD-Patienten (16 männlich, 8 weiblich; 126 Episoden einer Dekompensation: 39 bei Kindern, 87 bei Erwachsenen). **Behandlung:** intravenöse BCAA-freie Lösung. **Primäres Ziel:** Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit der intravenösen BCAA-freien Lösung bei der Behandlung von metabolischen Dekompensationen. **Ergebnisse:** Bei 113/126 (89,7 %) Episoden betrug der mittlere Plasmaspiegel von Leucin beim Vorstelligwerden $\geq 381 \mu\text{mol/l}$. Normalisierung des Leucinspiegels (auf unter 381 $\mu\text{mol/l}$): bei 82 % (18/22) der Episoden bei Kindern, bei 84 % (67/80) der Episoden bei Erwachsenen. Mittlere Zeit bis zur Normalisierung des Leucinspiegels: 3,0 Tage (signifikant kürzer als die bei herkömmlichen Methoden prognostizierte Zeit, $p < 0,001$). Mittlere Hospitalisierungsdauer: 7,1 Tage (Kinder) ggü. 5,2 Tagen (Erwachsene) ($p = 0,012$). Es wurden keine behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse gemeldet. Dosierung: Kinder wurden für eine Dauer von 4,8 Tagen mit 0,8 bis 2,0 g/kg/Tag behandelt, Erwachsene für eine Dauer von 3,8 Tagen mit 0,5 bis 2,6 g/kg/Tag.

In den vorgenannten klinischen Studien wurden über den Leucinspiegel hinausgehende Zielgrößen nicht systematisch dokumentiert. Deshalb sind die Auswirkungen einer Behandlung mit Maapliv hinsichtlich der Symptumlinderung und anderer Aspekte des klinischen Zustands nicht bekannt. Die überwiegende Mehrheit der im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Maapliv

behandelten Patienten hatte eine klassische Form der MSUD. Es liegt keine Erfahrung mit anderen Subtypen der MSUD vor.

Die verfügbaren Daten sind nicht ausreichend, um eine bessere Wirksamkeit im Vergleich zu oralen und enteralen BCAA-freien Präparaten zu bestätigen. Die Vergleichsstudien zwischen intravenösen und oralen/enteralen BCAA-freien Präparaten haben keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit ergeben.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Maapliv wird intravenös verabreicht. Die systemische Bioverfügbarkeit der freien Aminosäuren beträgt deshalb 100 %.

Verteilung

Die initiale Verteilung der meisten Aminosäuren erfolgt über das zentrale Gefäßkompartiment und extravaskuläres Wasser. Aminosäuren werden in Zellen transportiert, wo sie in Proteine integriert, in andere Aminosäuren umgewandelt, zur Energiegewinnung abgebaut oder deaminiert werden.

Biotransformation

Die Aminosäurenlösung liefert 7 essentielle und 9 nichtessentielle Aminosäuren für Stoffwechselprozesse, die an der Proteinsynthese beteiligt sind. Den unmittelbaren Bedarf übersteigende Aminosäuren werden entweder über andere Prozesse verstoffwechselt, katabolisiert und/oder mit dem Schweiß und Urin ausgeschieden.

Elimination

Aminosäuren werden über die Nierentubuli ausgeschieden und ein aktiver Transportmechanismus sorgt dafür, dass Aminosäuren aus dem glomerulären Filtrat (hauptsächlich in den proximalen Tubuli) resorbiert und in den Kreislauf zurückgeführt werden. Die Kapazität dieses aktiven Transportmechanismus ist nach oben begrenzt. Diese Kapazität übersteigende Aminosäuren werden mit dem Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Maapliv liegen keine präklinischen Daten vor.

Aminosäuren und Elektrolyte sind grundlegende und weit verbreitete Elemente des Stoffwechsels von Säugern. Aus diesem Grund wurden keine konventionellen Studien zu Maapliv durchgeführt, um das karzinogene und das mutagene Potenzial oder die Auswirkungen auf die Fertilität zu untersuchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500-ml-Flasche aus Klarglas, Typ II.
Jeder Karton enthält eine Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Flasche mit der Infusionslösung muss vor dem Gebrauch visuell auf Klarheit und Unversehrtheit (Leckfreiheit) überprüft werden.

Nur verwenden, wenn die Lösung klar sowie frei von sichtbaren Partikeln und das Behältnis unbeschädigt ist.

Unmittelbar nach Einführen des Infusionssets mit 0,2-Mikron-Inline-Filter verabreichen.

Auf strenge Keimfreiheit achten und die Lösung mittels einer aseptischen Technik und sterilen Instrumenten verabreichen. Die Leitung mit der Lösung vorfüllen, um zu verhindern, dass Luft in das System gelangt.

Nur für den einmaligen Gebrauch. Den Inhalt einer bereits geöffneten Flasche nicht wiederverwenden.

Die Flasche während der Verabreichung vor Licht schützen.

Informationen zur Art der Anwendung und zu den Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Anwendung des Arzneimittels, siehe auch Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1955/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.
Via Cassia Nord, 351,
53014 Monteroni d'Arbia (SI)
Italy

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung zur näheren Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Maapliv für die Behandlung von Patienten mit Ahornsirupkrankheit (MSUD), die mit Episoden einer akuten Dekompensation vorstellig werden. Der MAH sollte eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse entsprechend dem vereinbarten Prüfplan vorlegen.	Einreichung des Prüfplans: Q1 2026 Jährliche Berichte mit jährlicher Neubewertung sind vorzulegen.
Um eine adäquate Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Maapliv für die Behandlung von Patienten mit Ahornsirupkrankheit (MSUD) sicherzustellen, die mit Episoden einer akuten Dekompensation vorstellig werden, sollte der MAH jährliche Aktualisierungen bezüglich aller neuen Informationen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Maapliv bereitstellen.	Jährlich (mit jährlicher Neubewertung)

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PAPPSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Maapliv Infusionslösung

L-Alanin, L-Arginin, L-Asparaginsäure, L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat, L-Glutaminsäure, Glycin, L-Histidin, L-Lysin-Monohydrat, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, Taurin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin

2. WIRKSTOFF(E)

500 ml Lösung enthalten jeweils 26,375 g Aminosäuren.

Wirkstoff	Für 500 ml (eine Flasche)
L-Alanin	3,15 g
L-Arginin	2,05 g
L-Asparaginsäure	2,05 g
L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat (entsprechend L-Cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-Glutaminsäure	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-Histidin	1,05 g
L-Lysin-Monohydrat (entsprechend L-Lysin)	3,15 g (2,80 g)
L-Methionin	0,65 g
L-Phenylalanin	1,35 g
L-Prolin	2,80 g
L-Serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-Threonin	1,80 g
L-Tryptophan	0,70 g
L-Tyrosin	0,25 g

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung), Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur für den einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

Die Flasche während der Verabreichung vor Licht schützen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1955/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

maapliv

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

GLASFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Maapliv Infusionslösung

L-Alanin, L-Arginin, L-Asparaginsäure, L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat, L-Glutaminsäure, Glycin, L-Histidin, L-Lysin-Monohydrat, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, Taurin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin

2. WIRKSTOFF(E)

500 ml Lösung enthalten jeweils 26,375 g Aminosäuren.

Wirkstoff	Für 500 ml (eine Flasche)
L-Alanin	3,15 g
L-Arginin	2,05 g
L-Asparaginsäure	2,05 g
L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat (entsprechend L-Cystein)	0,725 g (0,50 g)
L-Glutaminsäure	3,55 g
Glycin	1,05 g
L-Histidin	1,05 g
L-Lysin-Monohydrat (entsprechend L-Lysin)	3,15 g (2,80 g)
L-Methionin	0,65 g
L-Phenylalanin	1,35 g
L-Prolin	2,80 g
L-Serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-Threonin	1,80 g
L-Tryptophan	0,70 g
L-Tyrosin	0,25 g

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung), Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
500 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur für den einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.
Die Flasche während der Verabreichung vor Licht schützen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1955/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE
--

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT
--

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Maapliv Infusionslösung

L-Alanin, L-Arginin, L-Asparaginsäure, L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat, L-Glutaminsäure, Glycin, L-Histidin, L-Lysin-Monohydrat, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, Taurin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Maapliv und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Maapliv beachten?
3. Wie ist Maapliv anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Maapliv aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Maapliv und wofür wird es angewendet?

Maapliv enthält Aminosäuren, die zu einer Gruppe von Wirkstoffen mit der Bezeichnung Aminosäuren zur parenteralen Ernährung gehören. Das Produkt enthält folgende Aminosäuren: L-Alanin, L-Arginin, L-Asparaginsäure, L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat, L-Glutaminsäure, Glycin, L-Histidin, L-Lysin-Monohydrat, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, Taurin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin.

Maapliv wird ab Geburt angewendet bei Patienten mit Ahornsirupkrankheit. Es wird angewendet, wenn bei Patienten eine plötzliche Verschlechterung der Ahornsirupkrankheit auftritt und diese Patienten keine speziellen Lebensmittel zu sich nehmen können, die frei von bestimmten Aminosäuren ist. Die Ahornsirupkrankheit ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der der Körper bestimmte Aminosäuren, die in Eiweißen erhalten sind, nicht abbauen kann. Dies führt zur Ansammlung von schädlichen Stoffen in Blut und Urin und kann zu schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen führen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Maapliv beachten?

Maapliv darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen eine der Aminosäuren oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Folgendes vorliegt:

- Herzversagen
- beeinträchtigte Nierenfunktion
- beeinträchtigte Leberfunktion
- Veranlagung für eine Thromboembolie

Bevor Sie mit der Behandlung beginnen, wird Ihr Arzt Sie überwachen und Untersuchungen durchführen, insbesondere zu Beginn der Infusion (Tropf). Dies umfasst Folgendes:

- Kontrolle der Flüssigkeits- und Elektrolytwerte;
- Serumosmolarität (Messung des Wassergehalts und der gelösten Stoffe wie Glucose, Harnstoff-Stickstoff und Natrium im Blut);
- Säure-Basen-Gleichgewicht (Kontrolle, ob das Blut und andere Körperflüssigkeiten die richtigen Mengen an Säuren und Basen enthalten);
- Blutzucker;
- Ammoniak im Blut (ein normaler Abfallstoff des Körpers);
- Eiweiß im Blut;
- Leber- und Nierenfunktion.

Wenn bei Ihnen ein schweres Wasser- und Elektrolyt-Ungleichgewicht, zu viel Flüssigkeit im Körper oder eine schwere Stoffwechselstörung vorliegt, werden diese behoben, bevor Sie die Infusion erhalten.

Die Gabe von Aminosäurelösungen wie Maapliv zur Ernährung über eine Vene (intravenösen Ernährung) kann zu plötzlichen, schweren anaphylaktischen Reaktionen führen. Sollten Sie während der Behandlung Anzeichen oder Symptome einer allergischen Reaktion bemerken, verständigen Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies umfasst Folgendes:

- Quaddeln
- Ausschlag
- Jucken
- Schwindelgefühl
- Giemen
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Schwellung der Zunge

Bei Patienten, die intravenös ernährt werden, können Blockierungen der Blutgefäße in der Lunge auftreten. Sollten Sie während der Behandlung Anzeichen oder Symptome einer solchen Blockierung bemerken, verständigen Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies umfasst Folgendes:

- Kurzatmigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- Husten
- Brustkorbbeschwerden
- Schneller Herzschlag
- Bläuliche Verfärbung im Bereich von Mund, Lippen oder Fingernägeln aufgrund eines niedrigen Sauerstoffgehalts im Blut

Bei Patienten mit schwerer oder kritischer akuter Dekompensation und sehr hohem Leucinspiegel im Blut muss die intravenöse Gabe von Maapliv möglicherweise von einer Hämodialyse oder Hämofiltration begleitet werden.

Die klinischen Studien konzentrierten sich hauptsächlich auf den Leucinspiegel. Die Auswirkungen hinsichtlich einer Symptomlinderung und anderer Aspekte des klinischen Zustands sind nicht bekannt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur wiederholten Anwendung des intravenös verabreichten, keine verzweigt-kettigen Aminosäuren enthaltenden Präparats vor.

Anwendung von Maapliv zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Aminosäurelösungen können zu einem akuten Folatmangel führen. Es sollte täglich Folsäure zugeführt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Maapliv bei Schwangeren oder Stillenden vor.

Wenn Sie schwanger sind, erhalten Sie dieses Arzneimittel nur, wenn Ihr Arzt der Meinung ist, dass dies für Ihre Genesung absolut notwendig ist. Maapliv darf Schwangeren nur nach sorgsamer Abwägung verabreicht werden.

Bei therapeutischen Dosen von Maapliv sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge zu erwarten. Dennoch darf Maapliv stillenden Frauen nur nach sorgsamer Abwägung verabreicht werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Maapliv wirkt sich nicht auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus.

3. Wie ist Maapliv anzuwenden?

Maapliv wird als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreicht.

Die Dosierung von Maapliv wird unter Berücksichtigung Ihrer Fähigkeit, Aminosäuren zu verwerten, Ihres Alters, Ihres Körpergewichts und Ihres Nährstoffbedarfs angepasst.

Die empfohlene Dosis beträgt 39 bis 58 ml/kg/24 Stunden bei Neugeborenen und Säuglingen bis 2 Jahren und 19 bis 39 ml/kg/24 Stunden bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Die Flasche während der Verabreichung vor Licht schützen.

Wenn Sie eine größere Menge von Maapliv angewendet haben, als Sie sollten

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Sie mit Ihrer Infusion mehr von diesem Arzneimittel erhalten, als Sie sollten, da Ihre Behandlung von einem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal überwacht wird.

Mögliche Auswirkungen einer Überdosierung sind insbesondere Symptome einer Überwässerung/eines Flüssigkeitsrückhalts, Elektrolytstörungen und akute Lungenödeme sowie Symptome einer Aminosäuren-Überdosierung wie Schütteln, Erbrechen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperammonämie (zu viel Ammoniak im Blut) und stärkerer Aminosäurenverlust über die Nieren.

Bei einer Überdosierung muss die Infusion sofort gestoppt werden. Gegebenenfalls kann sie mit einer geringeren Dosis oder Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen ist „gelegentlich“ (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen).

Schwere Nebenwirkungen

- Allergische (anaphylaktische, anaphylaktoide) Reaktionen. Überempfindlichkeit. Mögliche Symptome sind Fieber oder Schüttelfrost, Schütteln, starkes Schwitzen, Hautausschlag, Schwellungen (Ödeme) im Gesicht oder an den Augenlidern, Schwierigkeiten beim Atmen, ungewöhnlich hohe Herzfrequenz, ungewöhnlich niedriger oder hoher Blutdruck. Wenn solche Anzeichen einer allergischen Reaktion auftreten, muss die Infusion sofort gestoppt werden.
- Stoffwechsel-/Ernährungsstörungen mit daraus folgender Hyperammonämie. Bei Auftreten einer Hyperammonämie muss die Infusion sofort gestoppt und vom behandelnden Arzt eine gezielte Behandlung eingeleitet werden.
- Nieren- und Harnwegserkrankungen mit daraus resultierender Azotämie.
- Bildung von Blutgerinnseln, die Blutgefäße in der Lunge (pulmonale Thromboembolie) oder Venen (venöse Thromboembolie) blockieren. Dies kann zu Brustkorbschmerz, Atemlosigkeit und Bewusstloswerden führen. Sollten solche Anzeichen auftreten, muss die Infusion gestoppt und eine medizinische Bewertung vorgenommen werden.

Sonstige Nebenwirkungen

- Auffällige Ergebnisse bei Bluttests auf eine beeinträchtigte Leberfunktion. Der Bilirubinspiegel und die Leberenzym Spiegel im Blut können erhöht sein. Zudem können eine Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis) und Gallensteine in der Gallenblase (Cholelithiasis) auftreten.
- Gallenblasenentzündung, Gallensteine und Probleme mit dem Gallenfluss.
- Eine Venenentzündung an der Infusionsstelle, eine Venenreizung, Schmerzen, Wärme, eine Schwellung und eine Verhärtung des Venenzugangs können auftreten.

Sollten Sie während oder nach der Behandlung Veränderungen Ihrer Befindlichkeit feststellen, verständigen Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Maapliv aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Flasche undicht ist oder wenn Schwebstoffe in der Lösung sichtbar sind.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Maapliv enthält

- Die Wirkstoffe sind: L-Alanin, L-Arginin, L-Asparaginsäure, L-Cystein-Hydrochlorid-Monohydrat, L-Glutaminsäure, Glycin, L-Histidin, L-Lysin-Monohydrat, L-Methionin, L-Phenylalanin, L-Prolin, L-Serin, Taurin, L-Threonin, L-Tryptophan, L-Tyrosin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Essigsäure oder Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Maapliv aussieht und Inhalt der Packung

Maapliv ist eine Infusionslösung, die in einer 500-ml-Flasche aus Klarglas verfügbar ist. Jede Flasche ist in einem Umkarton verpackt.

Klare Lösung ohne Partikel.

Pharmazeutischer Unternehmer

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Hersteller

RECORDATI RARE DISEASES
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

RECORDATI RARE DISEASES
Tour Hekla
52 avenue du Général De Gaulle
92800 Puteaux
France

Industria Farmaceutica Galenica Senese S.r.l.
Via Cassia Nord, 351,
53014 Monteroni d'Arbia (SI)
Italy

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

Belgique/België/Belgien

Recordati bv
Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230
Švedija

България
RECORDATI RARE DISEASES
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Česká republika
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark
Recordati AB.
Tlf.: +46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland
RECORDATI RARE DISEASES
Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti
Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα
Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España
RECORDATI RARE DISEASES Spain S.L.U.
Tel: +34 91 659 28 90

France
RECORDATI RARE DISEASES
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska
Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland
Recordati AB.
Sími: +46 8 545 80 230
Svíþjóð

Luxembourg/Luxemburg
Recordati bv
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Magyarország
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland
Recordati bv
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge
Recordati AB.
Tlf: +46 8 545 80 230
Sverige

Österreich
RECORDATI RARE DISEASES
Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal
Jaba Recordati S.A.
Tel: +351 21 432 95 00

România
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika
RECORDATI RARE DISEASES
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Italia

RECORDATI RARE DISEASES Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel: +46 8 545 80 230
Sverige

Κύπρος

RECORDATI RARE DISEASES
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230
Zviedrija

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige
Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die
verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich wird die Packungsbeilage aktualisiert
werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der
Europäischen Arzneimittel-Agentur: <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch
Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-
Amtssprachen verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.