

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Maapliv solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

500 mL de solution contiennent 26,375 g d'acides aminés.

Substance active	Pour 500 mL (un flacon)
L-alanine	3,15 g
L-arginine	2,05 g
Acide L-aspartique	2,05 g
Chlorhydrate de L-cystéine monohydraté (équivalent de la L-cystéine)	0,725 g (0,50 g)
Acide L-glutamique	3,55 g
Glycine	1,05 g
L-histidine	1,05 g
L-lysine monohydratée (équivalent de la L-lysine)	3,15 g (2,80 g)
L-méthionine	0,65 g
L-phénylalanine	1,35 g
L-proline	2,80 g
L-sérine	1,90 g
Taurine	0,15 g
L-thréonine	1,80 g
L-tryptophane	0,70 g
L-tyrosine	0,25 g

Valeur calorique : 206 kcal/L

Osmolalité : 475 mOsmol/kg

pH : 5,2

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide, sans particules.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maapliv est indiqué pour le traitement de la maladie des urines à l'odeur de sirop d'érable (MSUD) se manifestant par un épisode de décompensation aiguë chez les patients à partir de la naissance chez qui une formulation orale et entérale sans acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) ne peut être utilisée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Maapliv doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la MSUD.

L'expérience avec des patients présentant une élévation sévère ou critique des taux de leucine est limitée. Par conséquent, il convient d'être prudent avec ces patients. La formulation intraveineuse sans AACR peut ne pas suffire à réduire de manière adéquate les taux de leucine chez ces patients, qui peuvent nécessiter d'autres traitements, tels que l'hémodialyse ou l'hémofiltration.

Posologie

La dose de Maapliv doit être adaptée en fonction de la capacité du patient à métaboliser correctement les acides aminés, de son âge, de son poids corporel et de ses besoins nutritionnels/liquidiens, ainsi que de l'apport énergétique supplémentaire administré par voie orale ou entérale.

Un apport calorique suffisant doit être apporté en même temps que l'administration d'acides aminés. Il peut s'agir de perfusions concomitantes d'une solution de glucose et de lipides. Il doit être au moins égal à l'apport calorique ajusté selon l'âge du patient.

Une supplémentation prudente avec de l'isoleucine et de la valine doit aussi être systématiquement ajoutée. Si aucune solution pour perfusion contenant ces 2 acides aminés n'est disponible, ceux-ci peuvent être administrés par voie orale ou entérale.

Dans tous les cas, la perfusion doit être déterminée par un médecin expérimenté dans la MSUD et le traitement intraveineux.

Une perfusion continue est recommandée.

Le traitement par Maapliv peut être poursuivi jusqu'à la résolution de l'épisode de décompensation (taux de leucine plasmatique inférieur à 381 $\mu\text{mol/L}$).

Population adulte

Les doses journalières recommandées chez l'adulte sont fournies dans le Tableau 1.

Tableau 1 : doses recommandées chez l'adulte

Dose d'acides aminés par 24 heures	Volume par 24 heures	Volume par heure
1 à 2 g/kg	19 à 39 mL/kg	0,8 à 1,6 mL/kg

Population pédiatrique

Les doses journalières recommandées chez les patients pédiatriques sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : doses recommandées chez le patient pédiatrique

Âge du patient	Dose d'acides aminés par 24 heures	Volume par 24 heures	Volume par heure
Nouveau-nés, nourrissons et jeunes enfants jusqu'à 23 mois	2 à 3 g/kg	39 à 58 mL/kg	1,6 à 2,4 mL/kg
Enfant, adolescent	1 à 2 g/kg	19 à 39 mL/kg	0,8 à 1,6 mL/kg

Les adaptations posologiques de Maapliv dépendent de l'âge et du poids corporel du patient. Les taux de leucine déterminent l'approche thérapeutique globale et le schéma nutritionnel complet, par exemple si le patient doit subir une hémodialyse/hémofiltration en raison de taux de leucine sévèrement ou constamment élevés.

Lors d'une décompensation aiguë, il est recommandé d'ajuster la dose quotidiennement si besoin en fonction des taux de leucine. Une fois les taux stabilisés, il est possible d'ajuster la dose tous les 2 à 3 jours, selon les besoins.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse centrale ou périphérique continue.

Compte tenu de l'osmolarité, la voie périphérique est possible, mais doit être limitée à quelques jours afin de limiter le risque de thrombophlébite au site de perfusion.

Maapliv est une solution hypertonique qui doit être perfusée lentement (voir Tableaux 1 et 2).

Le flacon doit être protégé de la lumière pendant l'administration.

Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lors des épisodes de décompensations aiguës sévères/critiques, le traitement par la formulation intraveineuse d'acides aminés sans AACR peut être insuffisant et d'autres traitements, comme l'hémodialyse ou l'hémofiltration, doivent parfois être envisagés ou mis en œuvre.

Les critères d'évaluation autres que les taux de leucine n'ont pas été systématiquement rapportés dans le cadre du programme d'études cliniques de Maapliv. Par conséquent, l'impact du traitement par la formulation intraveineuse sans AACR sur l'amélioration des symptômes ou d'autres aspects de l'état clinique n'est pas connu à ce jour.

Les données sur l'administration répétée de la formulation intraveineuse sans AACR sont limitées.

Un apport calorique suffisant est essentiel pour que les acides aminés administrés simultanément par voie parentérale soient retenus par l'organisme et utilisés pour la synthèse des protéines.

Les troubles hydro-électrolytiques sévères, les hypervolémies sévères et les troubles métaboliques sévères doivent être corrigés avant de débiter la perfusion.

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire, en particulier au début de la perfusion intraveineuse. La surveillance doit comporter une évaluation de l'équilibre hydro-électrolytique, de l'osmolarité sérique, de l'équilibre acido-basique, de la glycémie, de l'ammoniémie, des protéines sériques et des fonctions hépatique et rénale.

Maapliv est une solution hypertonique qui doit être perfusée lentement (voir rubrique 4.2).

Précautions à prendre pour le traitement par perfusion ou nutrition parentérale

Les précautions générales à prendre dans le cadre d'un traitement par perfusion ou d'une nutrition parentérale s'appliquent à ce médicament (p. ex. : œdème pulmonaire aigu, hypervolémie, phase aiguë d'un choc circulatoire).

L'administration de solutions intraveineuses peut provoquer une surcharge liquidienne et/ou en solutés entraînant une dilution des concentrations sériques en électrolytes, une hypervolémie, des états

congestifs ou un œdème pulmonaire. Le risque d'états de dilution est inversement proportionnel aux concentrations en électrolytes des solutions.

Trouble cardiovasculaire

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère, il convient de faire preuve de prudence en maintenant un équilibre approprié entre les volumes de liquide excrétés et les fluides administrés.

Insuffisance rénale

L'administration d'acides aminés en cas de fonction rénale altérée peut augmenter un taux déjà élevé d'azote uréique sanguin. En cas d'azotémie, quelle qu'en soit la cause, il convient de ne pas perfuser d'acides aminés sans tenir compte de l'apport total en azote. L'état hydro-électrolytique doit être étroitement surveillé afin de détecter une éventuelle rétention hydrique et/ou électrolytique et de la prendre en charge de manière appropriée. Il convient d'être prudent afin d'équilibrer les volumes totaux administrés et les volumes totaux excrétés.

Insuffisance hépatique

L'administration de solutions d'acides aminés à un patient atteint d'insuffisance hépatique sévère peut entraîner un déséquilibre des acides aminés plasmatiques, une hyperammoniémie, une stupeur et un coma. Les solutions d'acides aminés doivent être utilisées avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique ou une insuffisance hépatique pré-existante. Les paramètres de la fonction hépatique doivent être étroitement surveillés chez ces patients, qui doivent également être surveillés afin de détecter d'éventuels symptômes d'hyperammoniémie. En cas d'apparition de symptômes d'hyperammoniémie, l'administration d'acides aminés doit être interrompue et l'état clinique du patient doit être réévalué.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées avec des solutions d'acides aminés administrées dans le cadre de la nutrition parentérale (voir rubrique 4.8). La perfusion doit être arrêtée immédiatement si des signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité apparaissent.

Thromboembolie

Des précipités vasculaires pulmonaires provoquant une embolie vasculaire pulmonaire et une détresse respiratoire ont été rapportés chez des patients recevant une nutrition parentérale. Si des signes de détresse respiratoire apparaissent, la perfusion doit être arrêtée et une évaluation médicale doit être effectuée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les solutions d'acides aminés peuvent précipiter une carence aiguë en folates et de l'acide folique doit être administré chaque jour.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de Maapliv chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec Maapliv chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Maapliv n'est pas recommandé pendant la grossesse, à moins que l'état de santé de la femme ne nécessite manifestement ce traitement et seulement après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices.

Allaitement

Les acides aminés/métabolites sont excrétés dans le lait humain. Aux doses thérapeutiques, aucun effet de Maapliv sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu. Toutefois, Maapliv ne doit être utilisé pendant l'allaitement qu'après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices.

Les données sur l'excrétion des composants/métabolites de Maapliv dans le lait humain sont insuffisantes.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Fertilité

Aucune donnée pertinente n'est disponible. Aucun effet n'est anticipé aux doses thérapeutiques.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Maapliv n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables relevant de la classe, énumérés ci-dessous, ont été identifiés dans la littérature médicale disponible dans le cadre de l'administration parentérale de solutions sans acides aminés à chaîne ramifiée et de la nutrition parentérale.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont résumés dans le tableau ci-dessous. Ces effets indésirables sont répertoriés selon la classification MedDRA par classe de système d'organes et par ordre de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Tableau 3 : Résumé des effets indésirables

Classe de système d'organes	Peu fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, hypersensibilité.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperammoniémie.
Affections vasculaires	Thromboembolie, embolie pulmonaire, thromboembolie veineuse et détresse respiratoire.
Affections hépatobiliaires	Bilirubine sanguine augmentée, enzyme hépatique augmentée, cholestase, cholécystite, lithiase biliaire.
Affections du rein et des voies urinaires	Azotémie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Thrombophlébite au site de perfusion ; irritation veineuse.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Comme avec les autres solutions d'acides aminés, le surdosage peut induire les effets indésirables suivants :

- Symptômes de rétention liquidienne : le surdosage ou une vitesse de perfusion élevée peut conduire à une hypervolémie/rétention liquidienne, à un déséquilibre électrolytique et à un œdème pulmonaire aigu.
- Symptômes de surdosage en acides aminés : le surdosage ou une vitesse de perfusion élevée peut conduire à des effets indésirables tels que des frissons, des vomissements, des céphalées, des nausées, une hyperammoniémie et une augmentation des pertes rénales d'acides aminés.

En présence de signes de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Elle peut reprendre avec une dose réduite ou une vitesse de perfusion plus lente.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour le surdosage. Les procédures d'urgence doivent inclure des mesures correctives appropriées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Substituts du sang et solutions de perfusion. Solutions pour utilisation parentérale, code ATC : B05BA01

Maapliv est une solution d'acides aminés sans acides aminés à chaîne ramifiée destinée à fournir 7 acides aminés essentiels et 9 acides aminés non essentiels comme substrats physiologiques pour la synthèse des protéines.

Chez les patients présentant une décompensation de MSUD, une solution sans AACR associée à une supplémentation en hydrates de carbone et en lipides prévient ou inverse le catabolisme des protéines et favorise l'anabolisme, réduisant les taux d'alpha-cétoacides correspondants.

Le programme d'études cliniques de Maapliv repose sur 4 études rétrospectives menées chez des patients atteints de maladie des urines à l'odeur de sirop d'érable (MSUD) qui ont reçu par voie intraveineuse une solution sans acides aminés à chaîne ramifiée (AACR) lors d'épisodes de décompensation aiguë.

Étude 1. Servais et al. 2013

Conception de l'étude : étude rétrospective de comparaison. **Population** : 4 patients adultes atteints de MSUD (17 épisodes de décompensation traités par un mélange parentéral d'acides aminés, comparés à 18 épisodes antérieurs traités par alimentation entérale). **Traitement** : mélange parentéral d'acides aminés (groupe P) contre alimentation entérale (groupe E). **Objectif principal** : évaluer l'efficacité du mélange parentéral d'acides aminés pour réduire la concentration en leucine.

Résultats : concentrations initiales moyennes en leucine : 1 196,9 $\mu\text{mol/L}$ (groupe P) contre 1 212,2 $\mu\text{mol/L}$ (groupe E). La diminution moyenne de la concentration en leucine au cours des 3 premiers jours a été significativement supérieure dans le groupe P ($p = 0,0026$). Durée moyenne d'hospitalisation : 4 jours (groupe P) contre 4,5 jours (groupe E) ($p = \text{NS}$) Aucun événement

indésirable n'a été rapporté dans le groupe P. Un patient du groupe E a nécessité une dialyse, tandis qu'aucun patient du groupe P n'a vu son état se détériorer.

Étude 2. de Lonlay et al. 2021

Conception de l'étude : étude rétrospective observationnelle. **Population** : 54 patients atteints de MSUD (126 épisodes de décompensation) dans 5 centres en France et en Allemagne (2010-2016). **Traitement** : formulation sans AACR entérale/orale versus intraveineuse. **Objectif principal** : décrire les épisodes et les résultats pour les patients recevant la formulation sans AACR entérale/orale versus intraveineuse. **Résultats** : durée moyenne d'hospitalisation : 6,6 jours (orale/entérale) contre 5,4 jours (IV). Diminution moyenne de la leucine : 548,5 $\mu\text{mol/L}$ (69,3 %) dans le groupe ayant reçu la formulation orale/entérale, contre 657,2 $\mu\text{mol/L}$ (71,3 %) dans le groupe ayant reçu la formulation intraveineuse. Dans le sous-groupe d'adultes, le délai moyen de résolution des épisodes a été de 15,8 jours (orale/entérale) contre 7,7 jours (intraveineuse) ($p = 0,008$) et la durée moyenne d'hospitalisation a été de 6 jours (orale/entérale) contre 4,6 jours (intraveineuse) ($p = \text{NS}$). Sept événements indésirables graves ont été rapportés chez deux patients. Seuls les vomissements et les nausées étaient liés au traitement.

Étude 3. Sánchez-Pintos et al. 2022

Conception de l'étude : série de cas pédiatriques. **Population** : 5 patients pédiatriques atteints de MSUD (5 épisodes de décompensation + 1 utilisation prophylactique pour une chirurgie). **Traitement** : solution intraveineuse sans AACR. **Objectif principal** : évaluer la prise en charge des épisodes de décompensation avec la solution intraveineuse sans AACR. **Résultats** : taux de leucine à l'admission : 699-3 296 $\mu\text{mol/L}$. La normalisation de la leucine a été obtenue dans tous les cas. Durée d'administration : 3 à 20 jours. Aucun événement indésirable lié n'a été observé.

Étude 4. Alili et al. 2022

Conception de l'étude : étude prospective observationnelle. **Population** : 24 patients atteints de MSUD (16 patients de sexe masculin, 8 patients de sexe féminin ; 126 épisodes de décompensation : 39 chez des enfants, 87 chez des adultes). **Traitement** : solution intraveineuse sans AACR. **Objectif principal** : évaluer l'efficacité et la sécurité de la solution intraveineuse sans AACR dans la prise en charge des décompensations métaboliques. **Résultats** : la concentration initiale moyenne plasmatique de la leucine a été $\geq 381 \mu\text{mol/L}$ dans 113 des 126 épisodes (89,7 %). Normalisation de la leucine (au-dessous de 381 $\mu\text{mol/L}$) : 82 % (18/22) des épisodes survenus chez les enfants, 84 % (67/80) des épisodes survenus chez les adultes. Délai moyen de normalisation de la leucine : 3,0 jours (significativement inférieur au délai prévu avec les méthodes traditionnelles, $p < 0,001$). Durée moyenne d'hospitalisation : 7,1 jours (enfants) contre 5,2 jours (adultes) ($p = 0,012$). Aucun événement indésirable lié au traitement n'a été rapporté. Dose : les enfants ont été traités avec 0,8 à 2,0 g/kg/jour pendant 4,8 jours ; les adultes ont été traités avec 0,5 à 2,6 g/kg/jour pendant 3,8 jours.

Les critères d'évaluation autres que les taux de leucine n'ont pas été rapportés de manière systématique dans les études cliniques ci-dessus. Par conséquent, l'effet du traitement par Maapliv sur l'amélioration des symptômes ou d'autres aspects de l'état clinique est inconnu. En grande majorité, les patients traités dans le cadre du programme de développement clinique de Maapliv présentaient une forme classique de MSUD. Il n'existe aucune expérience avec d'autres sous-types de MSUD.

Les données disponibles sont insuffisantes pour revendiquer une meilleure efficacité que les formulations orales et entérales sans AACR. Les études comparatives entre les formulations intraveineuses et orales/entérales sans AACR n'ont pas démontré de différences statistiquement significatives en termes d'efficacité.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Maapliv est administré par voie intraveineuse. La biodisponibilité systémique des acides aminés libres dans la solution est par conséquent de 100 %.

Distribution

La distribution initiale de la plupart des acides aminés a lieu via le compartiment vasculaire central et l'eau extravasculaire. Les acides aminés sont transportés dans les cellules où ils sont intégrés aux protéines, convertis en autres acides aminés, dégradés pour la production d'énergie ou désaminés.

Biotransformation

La solution d'acides aminés fournit une source de 7 acides aminés essentiels et 9 acides aminés non essentiels pour les processus métaboliques impliqués dans la synthèse des protéines. Les acides aminés en excès par rapport aux besoins immédiats sont métabolisés dans des voies alternatives, catabolisés et/ou excrétés dans la sueur et l'urine.

Élimination

Les acides aminés sont excrétés dans les tubules rénaux et un mécanisme de transport actif est responsable de leur réabsorption à partir du filtrat glomérulaire (principalement dans les tubules proximaux) et de leur retour dans la circulation. Il existe une limite supérieure à la capacité de ce système de transport actif, au-delà de laquelle les acides aminés en excès sont excrétés dans l'urine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune donnée préclinique n'est disponible pour Maapliv.

Les acides aminés et les électrolytes sont des éléments fondamentaux et répandus dans le métabolisme des mammifères. Par conséquent, aucune étude conventionnelle sur Maapliv n'a été menée pour évaluer le potentiel carcinogène, le potentiel mutagène ou les effets sur la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 500 mL en verre de type II, incolore.
Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le flacon contenant la solution pour perfusion doit être inspecté visuellement afin de vérifier sa limpidité et son intégrité (absence de fuites) avant utilisation.

Ne doit être utilisé que si la solution est limpide, sans particules visibles, et si l'emballage n'est pas endommagé.

Administrer immédiatement après l'insertion d'un set de perfusion comprenant un filtre en ligne de 0,2 micron.

Respecter des conditions d'asepsie strictes. La solution doit être administrée avec un équipement stérile, à l'aide d'une technique aseptique. L'équipement doit être amorcé avec la solution afin d'éviter toute entrée d'air dans le système.

Destiné à un usage unique. Ne pas réutiliser le contenu d'un flacon déjà ouvert.

Le flacon doit être protégé de la lumière pendant l'administration.

Pour la méthode d'administration et les précautions à prendre avant de manipuler et d'administrer le médicament, voir aussi la rubrique 4.2.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1955/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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)
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Étude post-autorisation non interventionnelle : Afin de poursuivre la caractérisation de l'efficacité et de la sécurité de Maapliv dans le traitement des patients atteints de la maladie des urines à l'odeur de sirop d'érable (MSUD) présentant des épisodes de décompensation aiguë, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude post-autorisation non interventionnelle et en soumettre les résultats, conformément à un protocole convenu.	Soumission du protocole : T1 2026 Rapports annuels à soumettre avec la réévaluation.
Afin d'assurer une surveillance adéquate de la sécurité et de l'efficacité de Maapliv dans le traitement des atteints de la maladie des urines à l'odeur de sirop d'érable (MSUD) présentant des épisodes de décompensation aiguë, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir chaque année des mises à jour sur toute information nouvelle concernant la sécurité et l'efficacité de Maapliv.	Annuellement (avec la réévaluation annuelle)

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Maapliv solution pour perfusion

L-alanine, L-arginine, acide L-aspartique, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, acide L-glutamique, glycine, L-histidine, L-lysine monohydratée, L-méthionine, L-phénylalanine, L-proline, L-sérine, taurine, L-thréonine, L-tryptophane, L-tyrosine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

500 mL de solution contiennent 26,375 g d'acides aminés.

Substance active	Pour 500 mL (un flacon)
L-alanine	3,15 g
L-arginine	2,05 g
Acide L-aspartique	2,05 g
Chlorhydrate de L-cystéine monohydraté (équivalent de la L-cystéine)	0,725 g (0,50 g)
Acide L-glutamique	3,55 g
Glycine	1,05 g
L-histidine	1,05 g
L-lysine monohydratée (équivalent de la L-lysine)	3,15 g (2,80 g)
L-méthionine	0,65 g
L-phénylalanine	1,35 g
L-proline	2,80 g
L-sérine	1,90 g
Taurine	0,15 g
L-thréonine	1,80 g
L-tryptophane	0,70 g
L-tyrosine	0,25 g

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
1 flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Destiné à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Le flacon doit être protégé de la lumière pendant l'administration.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1955/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

maapliv

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON EN VERRE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Maapliv solution pour perfusion

L-alanine, L-arginine, acide L-aspartique, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, acide L-glutamique, glycine, L-histidine, L-lysine monohydratée, L-méthionine, L-phénylalanine, L-proline, L-sérine, taurine, L-thréonine, L-tryptophane, L-tyrosine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

500 mL de solution contiennent 26,375 g d'acides aminés.

Substance active	Pour 500 mL (un flacon)
L-alanine	3,15 g
L-arginine	2,05 g
Acide L-aspartique	2,05 g
Chlorhydrate de L-cystéine monohydraté (équivalent de la L-cystéine)	0,725 g (0,50 g)
Acide L-glutamique	3,55 g
Glycine	1,05 g
L-histidine	1,05 g
L-lysine monohydratée (équivalent de la L-lysine)	3,15 g (2,80 g)
L-méthionine	0,65 g
L-phénylalanine	1,35 g
L-proline	2,80 g
L-sérine	1,90 g
Taurine	0,15 g
L-thréonine	1,80 g
L-tryptophane	0,70 g
L-tyrosine	0,25 g

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
500 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Destiné à un usage unique.
Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

Le flacon doit être protégé de la lumière pendant l'administration.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1955/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Maapliv solution pour perfusion

L-alanine, L-arginine, acide L-aspartique, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, acide L-glutamique, glycine, L-histidine, L-lysine monohydratée, L-méthionine, L-phénylalanine, L-proline, L-sérine, taurine, L-thréonine, L-tryptophane, L-tyrosine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Maapliv et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Maapliv
3. Comment utiliser Maapliv
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Maapliv
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Maapliv et dans quels cas est-il utilisé

Maapliv contient des acides aminés, qui appartiennent à un groupe de médicaments appelés « acides aminés pour usage parentéral ». Il contient les acides aminés suivants :

L-alanine, L-arginine, acide L-aspartique, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, acide L-glutamique, glycine, L-histidine, L-lysine monohydratée, L-méthionine, L-phénylalanine, L-proline, L-sérine, taurine, L-thréonine, L-tryptophane, L-tyrosine.

Maapliv est utilisé pour traiter la maladie des urines à l'odeur de sirop d'érable (MSUD) chez les patients à partir de la naissance. Il est utilisé lorsque les patients présentent une aggravation soudaine de leur MSUD et ne peuvent recevoir un régime alimentaire spécial ne contenant pas certains acides aminés. La MSUD est une affection génétique rare dans laquelle l'organisme est incapable de dégrader certains acides aminés présents dans les protéines. Cela conduit à une accumulation dans le sang et l'urine de substances nocives qui sont susceptibles de provoquer de graves problèmes de santé.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Maapliv

N'utilisez jamais Maapliv

- si vous êtes allergique à l'un des acides aminés ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

Informez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- insuffisance cardiaque
- fonction rénale réduite

- fonction hépatique réduite
- prédisposition à la thromboembolie

Avant de commencer votre traitement, votre médecin effectuera des tests et vous surveillera en particulier au début de la perfusion (goutte-à-goutte). Ces tests incluront :

- la vérification des quantités de liquide et d'électrolytes ;
- l'osmolarité sérique (mesure de l'eau et des substances dissoutes, telles que le glucose, l'azote uréique et le sodium, dans le sang) ;
- l'équilibre acido-basique (présence des quantités adéquates d'acides et de bases dans le sang et dans d'autres liquides de l'organisme) ;
- le glucose sanguin ;
- l'ammoniac sanguin (un déchet normal présent dans l'organisme) ;
- les protéines sanguines ;
- la fonction hépatique et rénale.

Si vous présentez des déséquilibres hydro-électrolytiques sévères, trop de liquide dans l'organisme ou un trouble métabolique sévère, ils seront corrigés avant que l'on vous administre la perfusion.

Des réactions anaphylactiques brutales et sévères peuvent survenir avec les solutions d'acides aminés, telles que Maapliv, qui sont utilisées pour la nutrition intraveineuse. Si vous développez des signes ou symptômes de réaction allergique pendant le traitement, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Ces signes ou symptômes sont les suivants :

- urticaire
- éruption cutanée
- démangeaisons
- sensation vertigineuse
- respiration sifflante
- difficultés à respirer
- gonflement de la langue

Chez les patients recevant une nutrition intraveineuse, des obstructions peuvent se développer dans les vaisseaux sanguins des poumons. Si vous constatez des signes ou symptômes d'une obstruction pendant le traitement, informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère. Ces signes ou symptômes sont les suivants :

- essoufflement
- difficultés à respirer
- toux
- gêne thoracique
- fréquence cardiaque rapide
- coloration bleutée du pourtour de la bouche, des lèvres ou des ongles en raison de faibles taux d'oxygène dans le sang.

Chez les patients présentant des décompensations aiguës sévères ou critiques, avec des taux de leucine très élevés dans le sang, Maapliv en intraveineux pourrait devoir être administré en concomitance avec une hémodialyse ou une hémofiltration.

Les études cliniques étaient axées principalement sur les taux de leucine. L'effet sur l'amélioration des symptômes ou d'autres aspects de l'état clinique est inconnu.

Les informations sur l'administration répétée de la formulation intraveineuse sans AACR sont limitées.

Autres médicaments et Maapliv

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Les solutions d'acides aminés peuvent précipiter une déficience aiguë en folates et de l'acide folique doit être administré chaque jour.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament.

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de Maapliv chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Si vous êtes enceinte, vous recevrez ce médicament uniquement si votre médecin estime qu'il est absolument nécessaire à votre rétablissement. Maapliv ne doit être administré aux femmes enceintes qu'après une évaluation minutieuse.

Aux doses thérapeutiques, aucun effet de Maapliv sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est anticipé. Cependant, Maapliv ne doit être administré aux femmes qui allaitent qu'après une évaluation minutieuse.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Maapliv n'affecte pas votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment utiliser Maapliv

Maapliv sera administré en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.

La dose de Maapliv sera ajustée en fonction de votre capacité à transformer les acides aminés, de votre âge, de votre poids et de vos besoins nutritionnels.

La dose recommandée est comprise entre 39 et 58 mL/kg/24 h pour les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à l'âge de 2 ans, et entre 19 et 39 mL/kg/24 h pour les enfants, les adolescents et les adultes.

Le flacon doit être protégé de la lumière pendant l'administration.

Si vous avez utilisé plus de Maapliv que vous n'auriez dû

Il est très improbable que vous receviez plus de ce médicament dans votre perfusion que vous ne devriez, car un médecin ou un(e) infirmier/ère surveillera votre traitement.

Les effets d'un surdosage peuvent inclure des symptômes de surcharge/rétention liquidienne, de déséquilibre des électrolytes et d'œdème pulmonaire aigu ; des symptômes de surdosage d'acides aminés avec frissons, vomissements, céphalées, nausées, hyperammoniémie (trop d'ammoniac dans le sang) et une augmentation de la perte d'acides aminés dans les reins.

En cas de surdosage, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Elle peut reprendre avec une dose réduite ou une vitesse de perfusion plus lente.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ces effets indésirables ont une fréquence « peu fréquent » (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Effets indésirables graves

- Réactions allergiques (anaphylactiques, anaphylactoïdes). Hypersensibilité. Les symptômes peuvent inclure de la fièvre ou des frissons, des frissonnements, une transpiration excessive, des éruptions cutanées, un œdème du visage ou des paupières, des difficultés à respirer, une

fréquence cardiaque anormalement élevée, une pression artérielle anormalement basse ou élevée.

En cas de survenue de tels signes de réaction allergique, la perfusion doit être arrêtée immédiatement.

- Troubles métaboliques/nutritionnels avec hyperammoniémie consécutive.
En cas de survenue d'une hyperammoniémie, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement spécifique doit être instauré par le médecin traitant.
- Affections du rein et des voies urinaires provoquant une azotémie.
- Formation de caillots de sang qui obstruent les vaisseaux sanguins des poumons (thromboembolie pulmonaire) ou les veines (thromboembolie veineuse). Cela peut provoquer des douleurs thoraciques, un essoufflement et un évanouissement.
En cas de survenue de tels signes, la perfusion doit être arrêtée et une évaluation médicale effectuée.

Autres effets indésirables

- Anomalie du test sanguin indiquant une atteinte de la fonction hépatique. La bilirubine et les enzymes hépatiques sanguines peuvent être augmentées et une cholécystite et une lithiase biliaire peuvent apparaître.
- Inflammation de la vésicule biliaire, calculs biliaires et problèmes d'écoulement de la bile.
- Une inflammation de la veine au site de perfusion, une irritation veineuse, une douleur, une chaleur, un gonflement et une induration du conduit veineux peuvent survenir

Si vous remarquez des changements dans ce que vous ressentez pendant ou après le traitement, informez immédiatement votre professionnel de santé ou un autre membre de l'équipe médicale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Maapliv

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

À conserver dans l'emballage d'origine afin de le protéger de la lumière.

Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si le flacon fuit ou si vous remarquez des particules dans la solution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Maapliv

- Les substances actives sont : L-alanine, L-arginine, acide L-aspartique, chlorhydrate de L-cystéine monohydraté, acide L-glutamique, glycine, L-histidine, L-lysine monohydratée, L-méthionine, L-phénylalanine, L-proline, L-sérine, taurine, L-thréonine, L-tryptophane, L-tyrosine.
- Les autres composants sont l'acide acétique ou l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Maapliv et contenu de l'emballage extérieur

Maapliv est une solution pour perfusion fournie dans des flacons de 500 mL en verre incolore. Chaque flacon est emballé dans une boîte en carton.

Solution limpide, sans particules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général de Gaulle

92800 Puteaux

France

Fabricant

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)

Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien

Recordati bv

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Lietuva

Recordati AB.

Tél: + 46 8 545 80 230

Švedija

България

RECORDATI RARE DISEASES

Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58

Франция

Luxembourg/Luxemburg

Recordati bv

Tél/Tel: +32 2 46101 36

Belgique/Belgien

Česká republika

RECORDATI RARE DISEASES

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francie

Danmark

Recordati AB.

Tlf.: +46 8 545 80 230

Sverige

Deutschland

RECORDATI RARE DISEASES germany gmbH

Tél: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.

Tél: + 46 8 545 80 230

Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas

Τηλ: +30 210 6773822

España

RECORDATI RARE DISEASES Spain S.L.U.

Tél: + 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

Irlande

RECORDATI RARE DISEASES

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

France

Ísland

Recordati AB.

Simi: +46 8 545 80 230

Svíþjóð

Italia

RECORDATI RARE DISEASES Italy Srl

Tél: +39 02 487 87 173

Magyarország

RECORDATI RARE DISEASES

Tél.: +33 (0)1 47 73 64 58

Franciaország

Malta

RECORDATI RARE DISEASES

Tél: +33 1 47 73 64 58

Franza

Nederland

Recordati bv

Tél: +32 2 46101 36

België

Norge

Recordati AB.

Tlf: +46 8 545 80 230

Sverige

Österreich

RECORDATI RARE DISEASES germany gmbH

Tél: +49 731 140 554 0

Deutschland

Polska

RECORDATI RARE DISEASES

Tél.: +33 (0)1 47 73 64 58

Francja

Portugal

Jaba Recordati S.A.

Tél: +351 21 432 95 00

România

RECORDATI RARE DISEASES

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Franța

Slovenija

RECORDATI RARE DISEASES

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francija

Slovenská republika

RECORDATI RARE DISEASES

Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.

Puh/Tél.: +46 8 545 80 230

Sverige

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

Sverige
Recordati AB.
Tél: +46 8 545 80 230

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament.

Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament et, si nécessaire, cette notice sera mise à jour.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS RELATIVES À LA DÉLIVRANCE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :

- **Autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation de mise sur le marché dans des circonstances exceptionnelles, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.