

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Maapliv otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki 500 ml otopine sadrži 26,375 g aminokiselina.

Djelatna tvar	Za 500 ml (jedna bočica)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-aspartatna kiselina	2,05 g
L-cisteinklorid hidrat (ekvivalent L-cisteina)	0,725 g (0,50 g)
L-glutamatna kiselina	3,55 g
Glicin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lizin hidrat (ekvivalent L-lizina)	3,15 g (2,80 g)
L-metionin	0,65 g
L-fenilalanin	1,35 g
L-prolin	2,80 g
L-serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-treonin	1,80 g
L-triptofan	0,70 g
L-tirozin	0,25 g

Kalorijska vrijednost: 206 kcal/l

Osmolalnost: 475 mOsmol/kg

pH: 5,2

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra otopina bez čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Maapliv indiciran je za liječenje bolesti s urinom mirisa javorovog sirupa (engl. *maple syrup urine disease*, MSUD) koja se javlja s epizodom akutne dekompenzacije u bolesnika od rođenja koji nisu podobni za peroralnu ili enteralnu formulaciju bez aminokiselina razgranatih lanaca (engl. *branched-chain amino acids*, BCAA).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Maapliv treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesti MSUD.

Iskustva u liječenju bolesnika sa značajno ili kritično povišenim razinama leucina ograničena su i stoga je u tih bolesnika potreban oprez. Intravenska formula bez BCAA-a mogla bi biti nedostatna za odgovarajuće snižavanje razina leucina u tih bolesnika te bi mogla biti potrebna druga liječenja poput hemodijalize ili hemofiltracije.

Doziranje

Dozu lijeka Maapliv treba prilagoditi na temelju bolesnikove mogućnosti da odgovarajuće metabolizira aminokiseline, dobi, tjelesne težine i potrebe za hranom i tekućinom, kao i dodatne energije koja se bolesniku daje peroralno/enteralno.

Dostatan kalorijski unos mora se pružati istodobno s primjenom aminokiselina. Može se sastojati od istodobne primjene infuzija otopine glukoze i lipida. Mora biti najmanje jednak kalorijskom unosu prilagođenom prema bolesnikovoj dobi.

Potrebno je također dosljedno dodavati nadomjestak izoleucina i valina uz oprez. Ako nije dostupna otopina za infuziju s ove 2 aminokiseline, mogu se primijeniti peroralnim ili enteralnim putem.

U svim slučajevima, infuziju treba odrediti liječnik s iskustvom u liječenju MSUD-a i intravenskoj terapiji.

Preporučuje se kontinuirana infuzija.

Liječenje lijekom Maapliv može se nastaviti do otklanjanja epizode dekompenzacije (razina leucina u plazmi ispod 381 $\mu\text{mol/l}$).

Odrasla populacija

Preporučeni raspon dnevne doze u odraslih naveden je u Tablici 1.

Tablica 1: Smjernice za doziranje za primjenu u odraslih

Doza aminokiselina u 24 sata	Volumen u 24 sata	Volumen po satu
od 1 do 2 g/kg	od 19 do 39 ml/kg	od 0,8 do 1,6 ml/kg

Pedijatrijska populacija

Preporučeni raspon dnevne doze u pedijatrijske populacije opisan je u Tablici 2.

Tablica 2: Smjernice za doziranje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika

Dob bolesnika	Doza aminokiselina u 24 sata	Volumen u 24 sata	Volumen po satu
Novorođenčad, dojenčad i mala djeca do 23 mjeseca	od 2 do 3 g/kg	od 39 do 58 ml/kg	od 1,6 do 2,4 ml/kg
Djeca, adolescenti	od 1 do 2 g/kg	od 19 do 39 ml/kg	od 0,8 do 1,6 ml/kg

Prilagođavanje doze lijeka Maapliv ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika. Razine leucina određuju cjelokupni pristup liječenju i potpuni nutritivni režim, na primjer ako bolesnik treba biti podvrgnut hemodijalizi/hemofiltraciji zbog značajne ili ustrajno povišene razine leucina.

Tijekom akutne dekompenzacije uzmite u obzir dnevno prilagođavanje doze prema potrebi na temelju razina leucina. Nakon stabilizacije razmotrite prilagođavanje doze svaka 2 – 3 dana prema potrebi.

Način primjene

Kontinuirana centralna ili periferna intravenska infuzija.

Uzimajući u obzir osmolalnost, periferni put je moguć, ali mora se ograničiti na nekoliko dana kako bi se ograničio rizik od tromboflebitisa na mjestu primjene infuzije.

Maapliv je hipertonična otopina koju treba primjenjivati pri sporij brzini infuzije (vidjeti Tablicu 1 i 2).

Tijekom primjene bočicu držite zaštićenu od svjetlosti.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U epizodama teške/kritične akutne dekompenzacije liječenje intravenskim formulacijama aminokiselina bez BCAA-a može biti nedostatan te se trebaju razmotriti/provesti druga liječenja, npr. hemodijaliza ili hemofiltracija.

Mjere ishoda osim razina leucina nisu bile sustavno zabilježene u programu kliničkog ispitivanja lijeka Maapliv, stoga je utjecaj liječenja intravenskom formulom bez BCAA-a na poboljšanje simptoma ili druge aspekte kliničkog statusa trenutno nepoznat.

Postoje ograničene informacije o ponovljenoj primjeni intravenske formule bez BCAA-a.

Ključan je istovremen odgovarajući kalorijski unos kako bi tijelo moglo zadržati parenteralno primijenjene aminokiseline i iskoristiti ih za sintezu proteina.

Teški poremećaji vode i elektrolita, teška stanja preopterećenja tekućinom i teški metabolički poremećaji trebaju se otkloniti prije započinjanja infuzije.

Potrebno je kliničko i laboratorijsko praćenje, posebno na početku primjene intravenske infuzije. Praćenje treba obuhvatiti procjene ravnoteže tekućine i elektrolita, osmolalnost seruma, acido-baznu ravnotežu, glukozu u krvi, amonijak u krvi, proteine u serumu i funkciju jetre i bubrega.

Maapliv je hipertonična otopina koju treba primjenjivati pri sporij brzini infuzije (vidjeti dio 4.2).

Mjere opreza za terapiju infuzijom ili parenteralnu prehranu

Opće mjere opreza za terapiju infuzijom ili parenteralnu prehranu primjenjuju se na ovaj lijek (npr. akutni plućni edem, hiperhidracija, akutna faza cirkulacijskog šoka).

Primjena intravenske otopine može izazvati preopterećenje tekućinom i/ili otopljenom tvari, što može izazvati razblaživanje koncentracija elektrolita u serumu, prekomjernu hidraciju, kongestiju ili plućni edem. Rizik od stanja razblaživanja obrnuto je proporcionalan koncentracijama elektrolita u otopini.

Kardiovaskularno oštećenje

U bolesnika s teškim zatajenjem srca potreban je oprez i održavanje odgovarajuće ravnoteže između volumena izlučene i uvedene tekućine.

Oštećenje funkcije bubrega

Primjena aminokiselina u osoba s oštećenom funkcijom bubrega može povećati već povišenu razinu dušika iz uree u krvi. Bolesnicima s azotemijom zbog bilo kojeg uzroka ne smiju se infundirati aminokiseline bez uzimanja u obzir ukupnog unosa dušika. Status tekućine i elektrolita treba pomno nadzirati kako bi se uočilo zadržavanje vode i/ili elektrolita te je potrebno odgovarajuće zbrinjavanje. Potreban je oprez kako bi se uravnotežio ukupan volumen unesene i izlučene tekućine.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena otopine aminokiselina u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre može dovesti do neravnoteže aminokiselina u plazmi, hiperamonemije, stupora i kome. Otopine aminokiselina treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećom bolesti jetre ili insuficijencijom jetre. Parametre funkcije jetre treba pomno nadzirati u tih bolesnika te ih treba nadzirati kako bi se uočili mogući simptomi hiperamonemije. Ako se razviju simptomi hiperamonemije, potrebno je prekinuti primjenu aminokiselina i ponovno procijeniti klinički status bolesnika.

Anafilaktička reakcija

Zabilježene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije uz primjenu otopina aminokiselina kao dijela parenteralne prehrane (vidjeti dio 4.8). Infuziju treba odmah prekinuti ako se razviju znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti.

Tromboembolija

U bolesnika koji su primali parenteralnu prehranu zabilježeni su plućni vaskularni precipitati koji uzrokuju plućne vaskularne emboluse i plućni distres. Ako se jave znakovi plućnog distresa, infuziju treba zaustaviti i započeti medicinsku procjenu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Do danas nisu provedena ispitivanja interakcija. Otopine aminokiselina mogu ubrzati akutni nedostatak folata te je potrebno svakodnevno primjenjivati folatnu kiselinu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni lijeka Maapliv u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s lijekom Maapliv (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena lijeka Maapliv tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene jasno zahtijeva liječenje i samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Dojenje

Aminokiseline/metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko. Ne očekuje se da će terapijske doze lijeka Maapliv imati učinak u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Međutim, Maapliv se smije upotrebljavati tijekom dojenja samo nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika.

Nema dovoljno informacija o izlučivanju sastavnica/metabolita lijeka Maapliv u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Plodnost

Nisu dostupni odgovarajući podaci. Ne očekuje se da će terapijske doze imati učinak.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Maapliv ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave navedene u nastavku prema klasifikaciji identificirane su iz dostupne medicinske literature s parenteralnom primjenom otopina bez aminokiselina razgranatih lanaca i parenteralne prehrane.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su sažeto navedene u tablici u nastavku. Te su nuspojave navedene na temelju MedDRA klasifikacije organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Tablica 3: Sažetak nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, preosjetljivost.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperamonemija.
Krvožilni poremećaji	Tromboembolija, plućna embolija, venska tromboembolija i respiratorni distres.
Poremećaji jetre i žuči	Povišen bilirubin u krvi, povišeni jetreni enzimi, kolestaza, kolecistitis, kolelitijaza.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Azotemija.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Tromboflebitis na mjestu primjene infuzije, iritacija vene.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kao i kod drugih otopina aminokiselina, predoziranje može izazvati sljedeće nuspojave:

- Simptomi zadržavanja tekućine: predoziranje ili visoka brzina infuzije može dovesti do preopterećenja tekućinom / zadržavanja tekućine, poremećaja elektrolita i akutnog plućnog edema.
- Simptomi predoziranja aminokiselinama: predoziranje ili visoka brzina infuzije može dovesti do nuspojava poput drhtanja, povraćanja, glavobolje, mučnine, hiperamonemije i povećanog gubitka aminokiselina putem bubrega.

Ako su prisutni znakovi predoziranja, infuziju treba odmah zaustaviti te se ona može nastaviti sa smanjenom dozom ili sporijom brzinom infuzije.

Ne postoji posebni antidot za predoziranje. Postupci u hitnom slučaju trebaju obuhvaćati odgovarajuće korektivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: zamjene za krv i perfuzijske otopine. Otopine za parenteralnu primjenu, ATK oznaka: B05BA01

Maapliv je otopina aminokiselina bez aminokiselina razgranatih lanaca namijenjena za pružanje 7 esencijalnih i 9 neesencijalnih aminokiselina u obliku fiziološkog supstrata za sintezu proteina.

U bolesnika s dekompenzacijom MSUD-a, otopina bez BCAA-a u kombinaciji s nadomještanjem ugljikohidrata i lipida sprječava ili poništava katabolizam proteina te pospješuje anabolizam smanjujući odgovarajuće razine alfa-keto kiselina.

Program kliničkog ispitivanja lijeka Maapliv temelji se na 4 retrospektivna ispitivanja koja obuhvaćaju bolesnike s bolesti s urinom mirisa javorovog sirupa (MSUD) koji su primili intravensku otopinu bez aminokiselina razgranatih lanaca (BCAA) za epizode akutne dekompenzacije.

Ispitivanje 1. Servais et al. 2013.

Ustroj ispitivanja: retrospektivno usporedno ispitivanje. **Populacija:** 4 odrasla bolesnika s MSUD-om (17 epizoda dekompenzacije liječenih parenteralnom primjenom mješavine aminokiselina naspram 18 prethodnih epizoda liječenih enteralnom prehranom). **Liječenje:** parenteralna primjena mješavine aminokiselina (skupina P) naspram enteralne prehrane (skupina E). **Primarni cilj:** procijeniti djelotvornost parenteralno primijenjene mješavine aminokiselina u smanjenju koncentracije leucina. **Rezultati:** srednja vrijednost koncentracije leucina na početku: 1196,9 $\mu\text{mol/l}$ (skupina P) naspram 1212,2 $\mu\text{mol/l}$ (skupina E). Srednje vrijednosti smanjenja leucina u prva 3 dana bile su značajno više u skupini P ($p = 0,0026$). Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije: 4 dana (skupina P) naspram 4,5 dana (skupina E) ($p =$ nije značajno). U skupini P nisu prijavljene nuspojave. Jedan bolesnik iz skupine E trebao je dijalizu, dok u skupini P nije bilo bolesnika kojima se pogoršalo stanje.

Ispitivanje 2. de Lonlay et al. 2021.

Ustroj ispitivanja: retrospektivno opservacijsko ispitivanje. **Populacija:** 54 bolesnika s MSUD-om (126 epizoda dekompenzacije) iz 5 centara u Francuskoj i Njemačkoj (2010. – 2016.). **Liječenje:** enteralna/peroralna naspram intravenske formule bez BCAA-a. **Primarni cilj:** opisati epizode i ishode za bolesnike koji primaju enteralnu/peroralnu ili intravensku formulu bez BCAA-a. **Rezultati:** srednje vrijednosti trajanja hospitalizacije: 6,6 dana (peroralno/enteralno) naspram 5,4 dana (intravenski). Smanjenje srednje vrijednosti razine leucina: 548,5 $\mu\text{mol/l}$ (69,3 %) u peroralnoj/enteralnoj skupini naspram 657,2 $\mu\text{mol/l}$ (71,3 %) u intravenskoj skupini. U podskupini odraslih bolesnika, srednja vrijednost vremena do povlačenja epizode bila je 15,8 dana (peroralno/enteralno) naspram 7,7 dana (intravenski) ($p = 0,008$), a srednja vrijednost trajanja hospitalizacije bila je 6 dana (peroralno/enteralno) naspram 4,6 dana (intravenski) ($p =$ nije značajno). U dva je bolesnika zabilježeno sedam ozbiljnih štetnih događaja; samo mučnina i povraćanje bili su povezani s liječenjem.

Ispitivanje 3. Sánchez-Pintos et al. 2022.

Ustroj ispitivanja: serija pedijatrijskih slučajeva. **Populacija:** 5 pedijatrijskih bolesnika s MSUD-om (5 epizoda dekompenzacije i 1 profilaktička primjena za operaciju). **Liječenje:** intravenska primjena otopine bez BCAA-a. **Primarni cilj:** procijeniti zbrinjavanje epizoda dekompenzacije s intravenski primijenjenom otopinom bez BCAA-a. **Rezultati:** razine leucina kod prijema: 699 – 3296 $\mu\text{mol/l}$.

Normalizacija razina leucina postignuta je u svim slučajevima. Trajanje primjene: 3 – 20 dana. Nisu opaženi povezani štetni događaji.

Ispitivanje 4. Alili et al. 2022.

Ustroj ispitivanja: opservacijsko prospektivno ispitivanje. **Populacija:** 24 bolesnika s MSUD-om (16 muškog spola, 8 ženskog spola; 126 epizoda dekompenzacije: 39 u djece, 87 u odraslih).

Liječenje: intravenska primjena otopine bez BCAA-a. **Primarni cilj:** procijeniti učinkovitost i sigurnost intravenski primijenjene otopine bez BCAA-a za zbrinjavanje metaboličke dekompenzacije.

Rezultati: na početku je srednja vrijednost koncentracije leucina u plazmi bila $\geq 381 \mu\text{mol/l}$ u 113/126 (89,7 %) epizoda. Normalizacija leucina (na razinu ispod $381 \mu\text{mol/l}$): 82 % (18/22) epizoda u djece, 84 % (67/80) epizoda u odraslih. Srednja vrijednost vremena do normalizacije leucina: 3,0 dana (značajno kraće od predviđenog vremena s tradicionalnim metodama, $p < 0,001$). Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije: 7,1 dan (djeca) naspram 5,2 dana (odrasli) ($p = 0,012$). Nisu zabilježeni štetni događaji povezani s liječenjem. Doza: djeca liječena dozom od 0,8 do 2,0 g/kg/dnevno tijekom 4,8 dana; odrasli liječeni dozom od 0,5 do 2,6 g/kg/dnevno tijekom 3,8 dana.

Mjere ishoda osim razina leucina nisu bile sustavno zabilježene u gore navedenim kliničkim ispitivanjima, stoga je nepoznat utjecaj liječenja lijekom Maapliv na poboljšanje simptoma ili druge aspekte kliničkog statusa. Velika većina bolesnika liječenih u programu kliničkog razvoja lijeka Maapliv imalo je klasični oblik MSUD-a. Nema iskustva s drugim podtipovima MSUD-a.

Dostupni podaci nisu dostatni kako bi se tvrdilo da je djelotvornost bolja u usporedbi s peroralnim i enteralnim formulacijama bez BCAA-a. Komparativna ispitivanja između intravenskih i peroralnih/enteralnih formulacija bez BCAA-a nisu pokazala statistički značajne razlike u djelotvornosti.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Maapliv se primjenjuje intravenski. Sistemska bioraspoloživost slobodnih aminokiselina u otopini stoga je 100 %.

Distribucija

Početna distribucija većine aminokiselina odvija se putem centralnog vaskularnog odjeljka i ekstravaskularne vode. Aminokiseline se transportiraju u stanice gdje se odvija njihova ugradnja u proteine, konverzija u druge aminokiseline, razgradnja za gorivo ili deaminacija.

Biotransformacija

Otopina aminokiselina pruža izvor 7 esencijalnih i 9 neesencijalnih aminokiselina za metaboličke procese uključene u sintezu proteina. Višak aminokiselina koji nije neposredno potreban se ili metabolizira alternativnim putovima, katabolizira i/ili izluči putem znoja i urina.

Eliminacija

Aminokiseline se izlučuju putem bubrežnih kanalića i aktivan transportni mehanizam odgovoran je za resorpciju aminokiselina iz glomerularnog filtrata (primarno u proksimalnim kanalićima) i njihovo

vraćanje u cirkulaciju. Postoji gornja granica kapaciteta ovog aktivnog transportnog sustava iznad koje se višak aminokiselina izlučuje putem urina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Za lijek Maapliv nema dostupnih nekliničkih podataka.

Aminokiseline i elektroliti ključni su i prošireni elementi u metabolizmu sisavaca i stoga nisu provedena konvencionalna ispitivanja lijeka Maapliv kako bi se procijenio kancerogeni potencijal, mutageni potencijal ili učinci na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Acetatna kiselina ili natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna boca od 500 ml od stakla tipa II.
Jedna kartonska kutija sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije upotrebe potrebno je vizualno pregledati bočicu koja sadrži otopinu za infuziju kako bi se provjerila bistrina i cjelovitost (bez curenja).

Upotrijebite samo ako je otopina bistra, bez vidljivih čestica i ako je spremnik neoštećen.

Primijenite odmah nakon umetanja kompleta za infuziju s ugrađenim filtrom od 0,2 mikrona.

Pridrжавajte se strogih aseptičnih uvjeta. Otopinu treba primijeniti sterilnom opremom primjenom aseptične tehnike. Opremu treba napuniti otopinom kako bi se spriječio ulazak zraka u sustav.

Samo za jednokratnu primjenu. Nemojte ponovno upotrijebiti sadržaj bočice koja je bila prethodno otvorena.

Tijekom primjene bočicu držite zaštićenu od svjetlosti.

Za metodu primjene i mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka vidjeti i dio 4.2.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla

52 avenue du Général De Gaulle

92800 Puteaux

Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1955/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

RECORDATI RARE DISEASES

Tour Hekla
52 avenue du Général De Gaulle
92800 Puteaux
Francuska

RECORDATI RARE DISEASES

Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
Francuska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera

korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Neintervencijsko ispitivanje nakon davanja odobrenja: Kako bi se dodatno karakterizirale djelotvornost i sigurnost lijeka Maapliv u liječenju bolesnika s bolesti s urinom mirisa javorovog sirupa (MSUD) koji imaju epizode akutne dekompenzacije, nositelj odobrenja treba provesti neintervencijsko ispitivanje nakon davanja odobrenja u skladu s dogovorenim planom ispitivanja i podnijeti rezultate tog ispitivanja.	Podnošenje plana ispitivanja: 1. tromjesečje 2026. Godišnje izvještaje treba poslati s godišnjom ponovnom procjenom
Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje sigurnosti i djelotvornosti lijeka Maapliv za liječenje bolesnika s bolesti s urinom mirisa javorovog sirupa (MSUD) koji imaju epizode akutne dekompenzacije, nositelj odobrenja treba podnositi godišnje dopune svih novih informacija koje se tiču sigurnosti i djelotvornosti lijeka Maapliv.	Godišnje (s godišnjom ponovnom procjenom)

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Maapliv otopina za infuziju

L-alanin, L-arginin, L-aspartatna kiselina, L-cisteinklorid hidrat, L-glutamatna kiselina, glicin, L-histidin, L-lizin hidrat, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svakih 500 ml otopine sadrži 26,375 g aminokiselina.

Djelatna tvar	Za 500 ml (jedna bočica)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-aspartatna kiselina	2,05 g
L-cisteinklorid hidrat (ekvivalent L-cisteina)	0,725 g (0,50 g)
L-glutamatna kiselina	3,55 g
Glicin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lizin hidrat (ekvivalent L-lizina)	3,15 g (2,80 g)
L-metionin	0,65 g
L-fenilalanin	1,35 g
L-prolin	2,80 g
L-serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-treonin	1,80 g
L-triptofan	0,70 g
L-tirozin	0,25 g

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina ili natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH), voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
1 bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena.
Tijekom primjene bočicu držite zaštićenu od svjetlosti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1955/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

maapliv

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**STAKLENA BOČICA****1. NAZIV LIJEKA**

Maapliv otopina za infuziju

L-alanin, L-arginin, L-aspartatna kiselina, L-cisteinklorid hidrat, L-glutamatna kiselina, glicin, L-histidin, L-lizin hidrat, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svakih 500 ml otopine sadrži 26,375 g aminokiselina.

Djelatna tvar	Za 500 ml (jedna bočica)
L-alanin	3,15 g
L-arginin	2,05 g
L-aspartatna kiselina	2,05 g
L-cisteinklorid hidrat (ekvivalent L-cisteina)	0,725 g (0,50 g)
L-glutamatna kiselina	3,55 g
Glicin	1,05 g
L-histidin	1,05 g
L-lizin hidrat (ekvivalent L-lizina)	3,15 g (2,80 g)
L-metionin	0,65 g
L-fenilalanin	1,35 g
L-prolin	2,80 g
L-serin	1,90 g
Taurin	0,15 g
L-treonin	1,80 g
L-triptofan	0,70 g
L-tirozin	0,25 g

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina ili natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH), voda za injekcije. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
500 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intravenska primjena.
Tijekom primjene bočicu držite zaštićenu od svjetlosti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1955/001

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Maapliv otopina za infuziju

L-alanin, L-arginin, L-aspartatna kiselina, L-cisteinklorid hidrat, L-glutamatna kiselina, glicin, L-histidin, L-lizin hidrat, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Maapliv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Maapliv
3. Kako primjenjivati Maapliv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Maapliv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Maapliv i za što se koristi

Maapliv sadrži aminokiseline koje spadaju u skupinu lijekova koji se nazivaju aminokiseline za parenteralnu primjenu. Sadrži sljedeće aminokiseline:

L-alanin, L-arginin, L-aspartatna kiselina, L-cisteinklorid hidrat, L-glutamatna kiselina, glicin, L-histidin, L-lizin hidrat, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin.

Maapliv se primjenjuje za liječenje bolesti s urinom mirisa javorovog sirupa (engl. *maple syrup urine disease*, MSUD) u bolesnika od rođenja. Primjenjuje se kada bolesnici imaju iznenadno pogoršanje MSUD-a i ne mogu uzimati posebnu prehranu bez određenih aminokiselina. MSUD je rijetki genetski poremećaj kod kojeg tijelo ne može razgraditi određene aminokiseline iz proteina. To dovodi do nakupljanja štetnih tvari u krvi i urinu, što može izazvati ozbiljne zdravstvene probleme.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Maapliv

Nemojte primjenjivati Maapliv

- ako ste alergični na neku od aminokiselina ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika ako imate:

- zatajenje srca
- oslabljenu funkciju bubrega
- oslabljenu funkciju jetre
- sklonost za tromboemboliju

Prije nego što počnete s liječenjem Vaš će Vas liječnik pratiti i napraviti pretrage, posebno na početku infuzije. One uključuju sljedeće:

- provjera razina tekućina i elektrolita;
- osmolalnost seruma (mjerenje vode i otopljenih tvari, poput glukoze, dušika iz uree i natrija u krvi);
- acido-bazna ravnoteža (odgovarajuća količina kiselina i baza u krvi i drugim tekućinama);
- glukoza u krvi;
- amonijak u krvi (normalan otpadni proizvod u Vašem tijelu);
- proteini u krvi;
- funkcija jetre i bubrega.

Ako imate tešku neravnotežu vode i elektrolita, previše tekućine u tijelu ili teški metabolički poremećaj, oni će se otkloniti prije davanja infuzije.

Iznenadne, teške anafilaktičke reakcije mogu se javiti s otopinama aminokiselina, kao što je Maapliv, koje se upotrebljavaju za intravensku prehranu. Ako razvijete znakove ili simptome alergijske reakcije tijekom liječenja, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Oni uključuju sljedeće:

- koprivnjača
- osip
- svrbež
- omaglica
- piskanje pri disanju
- otežano disanje
- oticanje jezika

Bolesnici koji primaju intravensku prehranu mogu razviti začepljenje krvnih žila pluća. Ako razvijete znakove ili simptome začepljenja tijekom liječenja, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru. Oni uključuju sljedeće:

- nedostatak zraka
- otežano disanje
- kašalj
- nelagoda u prsnoj koži
- ubrzani otkucaji srca
- plavkasta boja oko usta, usana ili noktiju zbog niske razine kisika u krvi.

U bolesnika s teškom ili kritičnom akutnom dekompenzacijom, s vrlo visokim razinama leucina u krvi, možda će biti potrebna intravenska primjena lijeka Maapliv istodobno s hemodijalizom ili hemofiltracijom.

Klinička ispitivanja fokusirala su se primarno na razine leucina. Utjecaj na poboljšanje simptoma ili drugih aspekata kliničkog statusa nije poznat.

Informacije o ponovljenoj primjeni intravenske formule bez BCAA-a su ograničene.

Drugi lijekovi i Maapliv

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Otopine aminokiselina mogu ubrzati akutni nedostatak folata te je potrebno svakodnevno primjenjivati folatnu kiselinu.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Maapliv u trudnica ili dojilja.

Ako ste trudni, primit ćete ovaj lijek samo ako Vaš liječnik smatra da je to apsolutno potrebno za Vaš oporavak. Maapliv se smije primjenjivati u trudnoća samo nakon pažljivog razmatranja. Ne očekuje se da će terapijske doze lijeka Maapliv imati učinak u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Bez obzira na to, Maapliv se smije primjenjivati u dojilja samo nakon pažljivog razmatranja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Maapliv ne utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

3. Kako primjenjivati Maapliv

Maapliv će se primijeniti kao infuzija (kapanjem) u venu.

Doza lijeka Maapliv će se prilagoditi u skladu s Vašom mogućnošću obrade aminokiselina, dobi, tjelesnom težinom i nutritivnim potrebama.

Preporučena doza je od 39 do 58 ml/kg/24 h za novorođenčad i dojenčad do 2 godine starosti i od 19 do 39 ml/kg/24 h za djecu, adolescente i odrasle.

Tijekom primjene bočicu držite zaštićenu od svjetlosti.

Ako primijenite više lijeka Maapliv nego što ste trebali

Nije vjerojatno da ćete primiti više lijeka u infuziji nego što biste trebali jer će liječnik ili medicinska sestra pratiti Vaše liječenje.

Učinci predoziranja mogu obuhvaćati simptome preopterećenja tekućinom / zadržavanja tekućine, poremećaja elektrolita i akutnog plućnog edema, simptome predoziranja aminokiselinama uz drhtavicu, povraćanje, glavobolju, mučninu, hiperamonemiju (previše amonijaka u krvi) i povećan gubitak aminokiselina putem bubrega.

U slučaju predoziranja infuziju treba odmah zaustaviti te se ona može nastaviti sa smanjenom dozom ili sporijom brzinom infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Učestalost tih nuspojava je „manje česta” (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba).

Ozbiljne nuspojave

- Alergijske (anafilaktičke, anafilaktoidne) reakcije. Preosjetljivost. Simptomi mogu obuhvaćati vrućicu ili zimicu, drhtanje, prekomjerno znojenje, osipe kože, edem lica ili kapaka, otežano disanje, neuobičajeno visoke otkucaje srca, neuobičajeno visok ili nizak krvni tlak. Ako se jave takvi znakovi alergijske reakcije, infuziju treba odmah prekinuti.
- Metabolički/nutritivni poremećaji s posljedičnom hiperamonemijom. Ako dođe do hiperamonemije, infuziju treba odmah prekinuti te liječnik koji provodi liječenje treba započeti specifično liječenje.
- Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava s posljedičnom azotemijom.
- Stvaranje krvnih ugrušaka koji začepuju krvne žile u plućima (plućna tromboembolija) ili venama (venska tromboembolija). To može uzrokovati bol u prsnoj koži, nedostatak zraka i nesvjesticu. Ako se jave takvi znakovi, infuziju treba zaustaviti i započeti medicinsku procjenu.

Ostale nuspojave

- Neuobičajeni nalazi krvi za oštećenje funkcije jetre. Bilirubin u krvi i jetreni enzimi mogu biti povišeni i mogu se javiti kolekcistitis i kolelitijaza.
- Upala žučnog mjehura, žučni kamenci i problemi s protokom žuči.
- Mogu se javiti upala vene na mjestu primjene infuzije, iritacija vene, bol, toplina, oticanje i otvrdnuće vene.

Ako primijetite da se drukčije osjećate tijekom ili nakon liječenja, odmah obavijestite liječnika ili drugog člana medicinskog tima.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Maapliv

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvajte u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte primjenjivati lijek ako bočica curi ili ako u otopini primijetite čestice.

Nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Maapliv sadrži

- Djelatne tvari su L-alanin, L-arginin, L-aspartatna kiselina, L-cisteinklorid hidrat, L-glutamatna kiselina, glicin, L-histidin, L-lizin hidrat, L-metionin, L-fenilalanin, L-prolin, L-serin, taurin, L-treonin, L-triptofan, L-tirozin.
- Drugi sastojci su acetatna kiselina ili natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH), voda za injekcije.

Kako Maapliv izgleda i sadržaj pakiranja

Maapliv je otopina za infuziju dostupna u bezbojnoj staklenoj bočici od 500 ml. Svaka je bočica zapakirana u kutiju.

Bistra otopina bez čestica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

RECORDATI RARE DISEASES germany gmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Nederland

Recordati bv
Tel: +32 2 46101 36
België

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

Österreich

RECORDATI RARE
DISEASES germany gmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Recordati AB.
Simi: +46 8 545 80 230
Svíþjóð

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u.

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”.

To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.